

Japanese Journal of Fertility and Sterility

July 1971

日本不妊学会雑誌

第 16 卷

第 3 号

昭和 46 年 7 月 1 日

— 目 次 —

原 著

- 男子不妊症の精液内化学的成分の研究 志田 圭三・他.. 1
 The Significance and some Biochemical Analyses of the
 Intra-Uterine Secretion Rihachi IIZUKA・他.. 8
 子宮卵管通気曲線に対する副交感神経遮断剤
 Prifinium bromide (Padrin) の影響 小島 秋・他.. 15
 睾丸, 前立腺, 血清酵素活性に対するホルモンの影響
 I. Estradiol benzoate のラット睾丸, 前立腺, 血清 lactic
 dehydrogenase, alkaline phosphatase, leucine amino-
 peptidase, total acid phosphatase 活性および lactic
 dehydrogenase isoenzymes に対する影響 石部 知行.. 24
 睾丸, 前立腺, 血清酵素活性に対するホルモンの影響
 II. Testosterone propionate のラット睾丸, 前立腺および血清
 lactic dehydrogenase, alkaline phosphatase, leucine amino-
 peptidase, total acid phosphatase 活性および lactic dehydro-
 genase isoenzymes に対する影響 石部 知行.. 29
 子宮角部凝固手術の改良点 石川 文夫.. 34
 内分泌性不妊婦人の尿中 17-Keto Steroid および副腎皮質
 Hormon の Gas chromatography による同時分析 高橋 克幸・他.. 42
 Oral-contraception に関する臨床的研究 松崎 日出夫.. 51
 Approach to the Post-Nidation Stage by the
 Ultrasonic Doppler Technique Rihachi IIZUKA・他.. 69
 第 8 回 日本不妊学会中国四国支部総会 78
 日本不妊学会関東地方会第 44 回~57 回記録 82

CONTENTS

Some Biochemical Analysis of Semen from Male Infertility Patients.....	
..... <i>K. Shida, J. Shimazaki, N. Furuya & M. Taya</i>	1
The Significance and some Biochemical Analyses of the Intra-Uterine Secretion	
..... <i>R. Iizuka, E. Shirai & K. Park</i>	8
Effect of Prifinium bromide (Padrin), a new antispasmodic, on the curve of uterotubal insufflation	
..... <i>M. Kojima, K. Nishikawa, S. Osaki, K. Morita, F. Ichikawa & H. Ohta</i>	15
Effect of Sex Hormone on the Enzyme Level. I. Studies on the alteration of lactic dehydrogenase (LDH), alkaline phosphatase (ALP), leucine aminopeptidase (LAP) and acid phosphatase (TAP) activity and LDH isoenzymes in serum, prostate and testis of rats treated with estradiol benzoate	
..... <i>T. Ishibe</i>	24
Effect of Sex Hormone on the Enzyme Level II. Studies on the alteration of lactic dehydrogenase, alkaline phosphatase, leucine aminopeptidase and acid phosphatase activity and lactic dehydrogenase isoenzymes in serum, prostate and testis of rats treated with testosterone propionate.....	
..... <i>T. Ishibe</i>	29
Improvement of Uterine Cornual Coagulation Technique	
..... <i>F. Ishikawa</i>	34
Simultaneous Analytical Separations of Urinary 17-Keto Steroids and Neutral Steroids by Gas-Liquid Chromatography in Endocrine Infertile Women	
..... <i>K. Takahashi, M. Hirano, K. Nakagawa & M. Saito</i>	42
Clinical Studies on Oral contraception	
..... <i>H. Matsuzaki</i>	51
Approach to the Post-Nidation stage by the Ultrasonic Doppler Technique	
..... <i>R. Iizuka, T. Morohashi, K. Nemoto, T. Ichikawa & K. Yamanaka</i>	69

総会予告(第2回)

学会会員殿

第16回日本不妊学会総会は下記の如く開催されます。今回は第7回国際不妊学会会議が本総会に引き続き東京ならびに京都において開催されますが、本総会にも多数御参加下さる様お願い申し上げます。

- I. 会 期 昭和46年10月14日(木)：理事，評議員会
 " " 15日(金)：総会ならびに学術集会
- II. 会 場 理事・評議員会：ホテルパシフィック
(東京都港区高輪3) Tel (447) 3347
総会ならびに学術集会：神宮外苑日本青年館
(東京都新宿区霞ヶ丘11) (401) 0101
- III. 学 会 1. シンポジウム
 ① 性の分化に関する諸問題
 ② 排卵をめぐる
 2. 一般演題
- IV. 演題申込締切 昭和46年7月15日
- V. 演題申込資格 本学会会員に限ります。会員以外の方(共同発表の方も)は演題申込みと同時に46年度会費を払って会員となつて下さい。
- VI. 演題申込方法
1. 本誌に挿入されている所定の用紙を必ず使用し600字以内の講演内容要旨を添付し書留郵便をもって送つて下さい。
 2. 図表はすべて35mmのスラドとします。(10枚以内)
 3. 演題の採択は会長に一任させていただきます。なお、会期の都合上誌上発表にて御発表いただく場合もありますが御了承下さい。
 4. 演題申込発送後2週間以内に受領通知未着の場合は御連絡下さい。
- VII. 演題申込先
- 〒160：東京都新宿区信濃町35
慶応義塾大学医学部産婦人科学教室
野 嶽 幸 雄 宛
電話 東京 (353) 1211 内線 2393
- VIII. 参加申込
1. 総会に御出席の方は本誌に挿入の振替用紙裏面が申込書となっておりますので各事項御記入の上参加費を払って登録して下さい。
 2. 締切 昭和46年7月15日
 3. 大学教室などに所属の方も必ず個人別にお申込み下さい。
- IX. 宿泊，観光の御案内につきましては、国際不妊学会会議が引き続いて開催されますので今年では中止させて載せます。
- なお、今年では総懇親会は行ないませんが、第7回国際不妊学会会議第1日目の昭和46年10月18日(月)午後7時30分よりホテルパシフィックにおいて日本不妊学会会長主催のWelcome Party を行ないますので多数御参加下さい。

第16回日本不妊学会総会会長

野 嶽 幸 雄

男子不妊症の精液内化学的成分の研究

Some Biochemical Analysis of Semen from Male Infertility Patients.

群馬大学医学部泌尿器科教室

志田 圭三 島崎 淳
古谷 信雄 田谷 元佑

Keizo SHIDA Jun SHIMAZAKI Nobuo FURUYA Motosuke TAYA Department of
Urology, School of Medicine, Gunma University

精液中の亜鉛，コレステロール，果糖，酸性フォスファターゼ，クエン酸，GOTの含有量と正常及び男子不妊症との関係を検討した。亜鉛量は精子数とは関係がなかったが精子運動率と比例関係があった。コレステロール，果糖，酸性フォスファターゼ，クエン酸は精子数とも精子運動率とも関係を認めなかった。GOT含有量は精子数と比例し，無精子症，2000万以下の減精子症はこれ以上の精子数と明らかな差を示した。精路の開塞による無精子症ではコレステロールもGOT無精子症平均より高値を示した。

不妊夫婦の約半数は男性側に何等かの障害があると見做され，実際にこれ等の例には精子数の減少を示すものが多い。この精子数の異常は減精子症及び無精子症に大別され，これ等と睪丸組織像との関係は多く検討されて来た。この様な造精機能障害の他に睪丸には組織学的な異常はないが副性器に病変のあるものも検討され，精路の通過障害から精囊の先天異常等も不妊との関聯の上で論ぜられている。これ等の形態学的研究はよく男子不妊症の診断及び予後判定に利用されているが，これのみでは十分に説明し得ない症例もしばしば存在する。

近年男子不妊症の精液の生化学的検討が行なわれて来て，形態学的知見を補助しつつ生殖生理の把握に貢献して来た。最近になつて男性側，女性側個々には異常を認めないが合一した場合免疫学的に不適合のもの²⁾，プロスタグランディンを欠くもの³⁾等が報告され，これ等体液性因子の重要性を示して来た。

われわれは男子不妊症における精漿成分の意義を解明すべく，含有物質の測定を行つたので，ここに報告する。

観察症例

群馬大学医学部泌尿器科教室の不妊外来を訴えた男子を対照とした。精液採取に当つては5日間の禁欲後広口瓶中に排池させたが，これを行ひ得ざる症例には性交後のコンドームより採取した。排池後は可及的速かに氷冷

して含有成分の測定に供した。この際一部は通常の方法⁴⁾によつて精子数，運動率を測定した。

男子不妊症の分類には精子数が1ml当り500万以上を正常数，これ以下で200万以上を妊娠可能の減精子症，これ以下を妊娠不能の減精子症，及び全く精子を欠く無精子症の4群に分けるものを用いた。正常精子数精液は男性不妊以外の正常者のものも含めた。

副性器結核，両側精管欠損症については当科入院患者の精液を用いた。

実験方法

(1) 亜鉛

Perkin-Elmer社製原子吸光スペクトロメーター(Mo-del 303)を用いて定量した。亜鉛標準液として同社製亜鉛標準試薬を使用した。

測定に当つて2，3の基礎実験を行つた。稀釈度の測定値に及ぼす影響，測定値の信頼性を精液に混在するNa⁺の影響についてである。これ等の結果本スペクトロメーターは0.5~2.5 ppmの間直線関係が得られたので精液測定試料はこの間で測定するようにした。すなわち新鮮な精液を蒸留水を用いて稀釈し定量に供した。

亜鉛濃度の表示にはµg/mlを用いた。

(2) コレステロール

精液の一定量より塩化鉄反応⁵⁾による総コレステロー

ルを測定した. 含有量は mg/dl にて表示した.

(3) 果糖

精液の一定量を硫酸亜鉛及び苛性ソーダを添加して除蛋白を行い, 塩酸 レゾルシン・エタノール混液中で加熱. 発色せしめ算出した⁶⁾. 表示は mg/dl によつた.

(4) 酸性フォスファターゼ

基質に p-nitrophenyl phosphate を用いて精液中の含有量を測定した⁶⁾. 単位は基質の分解 $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{ml}$ にて表した.

(5) クエン酸

精液の一定量に三塩化醋酸を加え遠心沈澱後の上清について Speck 等⁷⁾の方法に従つて定量した. 測定値は m. mg/dl をもつて示した.

(6) GOT (Glutamic Oxalacetic Transaminase)

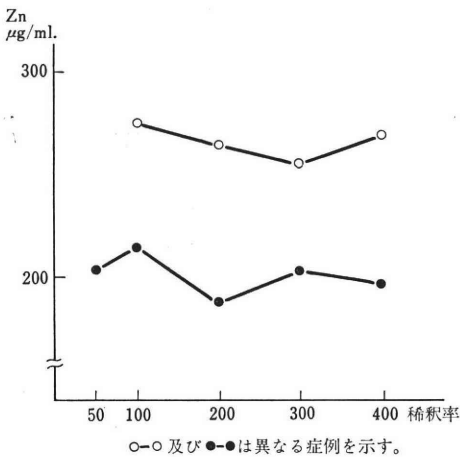
血清 GOT 測定 Kit (ビオ・ケミア株式会社) を使用し, 精液の一部と反応を行つて測定した. 単位は Kar-men 単位/ml で表した.

実験結果

(1) 亜鉛

(a) 精液稀釈度の測定値に及ぼす影響

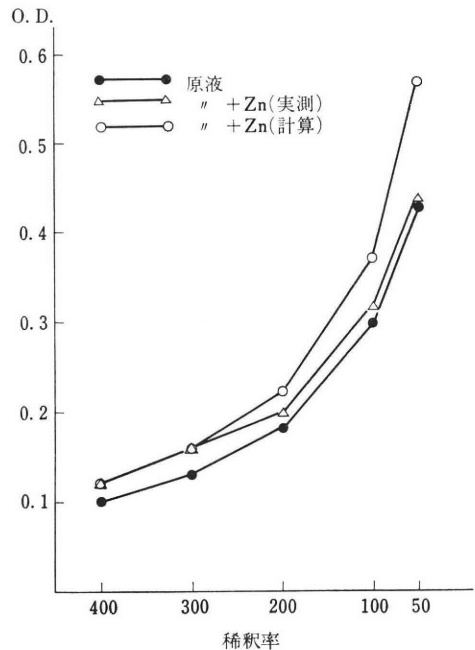
精液中の含有量測定するとき稀釈して定量するが, 一方原子吸光スペクトロメーターの直線性はきはめて小部分 (0.5~2.5 ppm) であつたのを見出した. 従つて稀釈したときその含有量が測定に不適當であれば誤つた値を得る可能性がある. それ故広い範囲で稀釈を行つて測定した場合の数値のばらつきを検討した. 第1図は2例の精液について50倍~400倍に稀釈後それぞれを定量したものを示す. 算出せる値に大きな差はなかつたので, 以後実際の測定に当つては精液を100~200倍位に稀釈して定量することとした.



第1図 精液稀釈率の亜鉛定量に及ぼす影響

(b) 測定値の信頼性

亜鉛標準液を用いた場合或る範囲で直線を示すが, 精液の亜鉛量の定量に当つてもこれが言えるかどうかを検討した. 第2図は精液の稀釈したものの吸光度と, 稀釈に相当する割合で亜鉛標準液を加えたものの吸光度を示した. さらに精液稀釈系列の吸光度に, 各試料に含まれる Zn の量を加えて計算した値も記した. 若し添加した亜鉛量を正確に吸光度より算出出来るとすれば, 亜鉛標準液を加えたものの実測値と計算値とが等しい筈である. 図に示すごとく, 200倍以上の稀釈ではこの両者がほぼ等しくなり, この範囲で測定した場合の数値は信頼出来ると推測した.



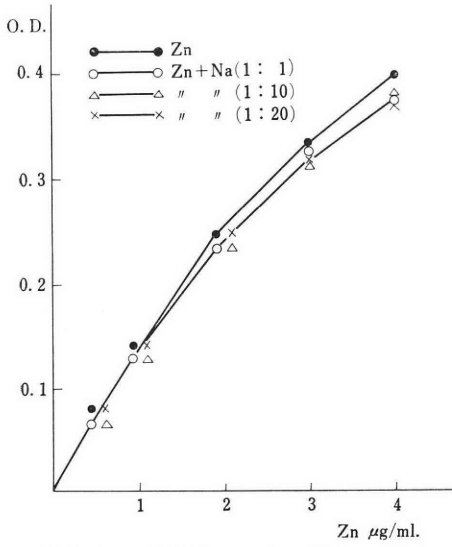
第2図 精液に既知量亜鉛添加測定

(c) 亜鉛定量に於ける Na⁺ の影響

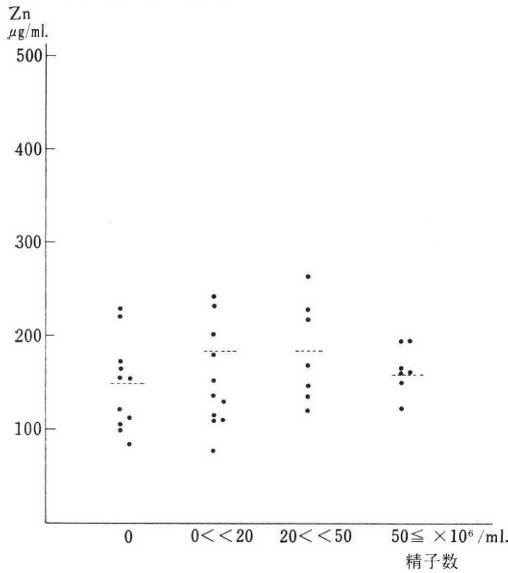
精液中には亜鉛に比し約20倍の Na⁺ が存在するのでこの混入に対する亜鉛スペクトルの影響を観察した. Na⁺ としては NaCl 溶液を用いた. 亜鉛標準液に10倍及び20倍に混入した場合の吸光度の変化を第3図に示す. この結果この程度の Na⁺ の混在は定量に支障を来たさないことがわかつた.

(d) 臨床例測定成績

男子不妊症患者及び正常精子数精液を精子数より4群に分け, 各々について亜鉛の含有量を測定した. 第4図にその成績を示すが, 精子数によつて分類せる各群の間に亜鉛濃度の差は認められなかつた. 次に減精子症及び正常精子数の精液について精子運動率と亜鉛濃度との間の関係をみたが, 運動率の増加に従つて亜鉛濃度も増加



第3図 亜鉛定量における Na^+ の影響



第4図 亜鉛量と精子数

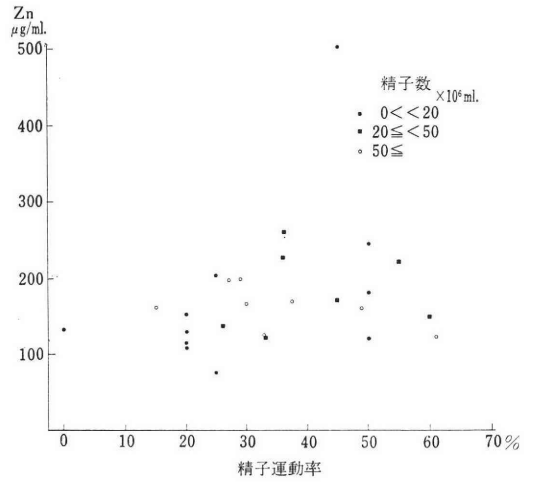
するとき傾向を示した(第5図).

(2) コレステロール

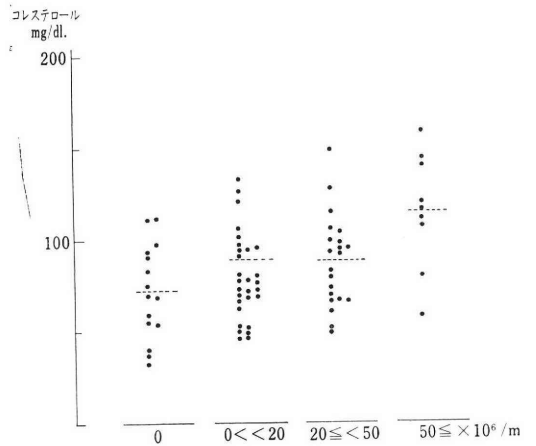
精子数による分類と、精液中のコレステロール含有量との関係を第6図に示した。各群に於て症例による差は大きく、広い範囲にわたり含有量が分布しているが、各群の平均をみると精子数の増加に従つてコレステロール含有量の上昇を示した。然しこの上昇は推計学的には有意の差はみられなかつた。精子運動率とコレステロール含有量との間には図は省略するが一定した関係は認められなかつた。

(3) 果糖

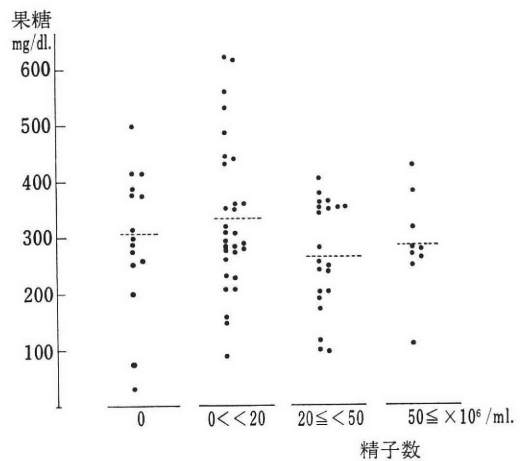
精子数によって分類した各群の間に精液中の果糖含有



第5図 亜鉛量と精子運動率

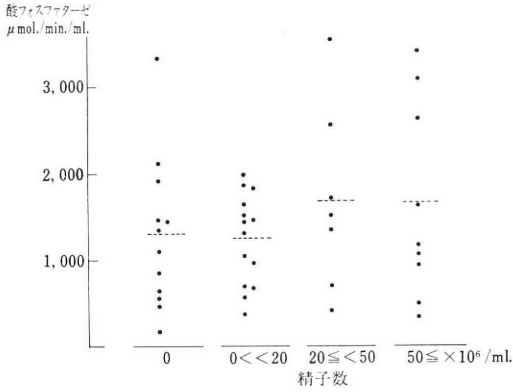


第6図 コレステロールと精子数

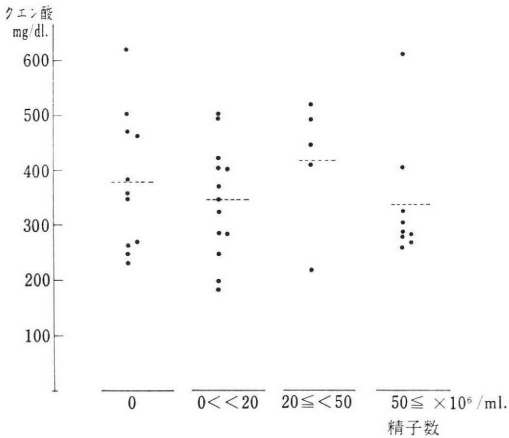


第7図 果糖量と精子数

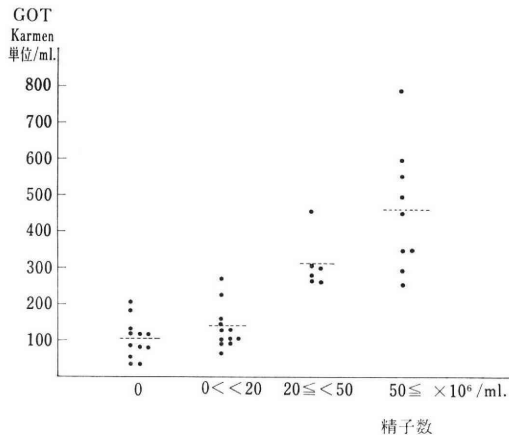
量は差を認めなかつた(第7図)。また精子運動率と果糖含有量の間にも一定の関係は見られなかつた。



第8図 酸フォスファターゼと精子数



第9図 クエン酸量と精子数



第10図 GOT と精子数

(4) 酸性フォスファターゼとクエン酸

精子数よりの分類の各群における酸フォスファターゼ濃度は似た様な分布を示し(第8図), またこれ等におけるクエン酸の含有量もまた差は認めなかつた(第9図). さらに精子運動率とこの2つの成分との間にも一定の関係は認められなかつた.

(5) GOT

精液における GOT の含有量を精子数による分類の各群で見ると, 精子数の増加に従つて GOT の含有量が著明に増加し, 無精子症及び精子数 1 ml 当り2000万以下の減精子症と, これ以上の精子数を有する減精子症及び正常精子数精液との間に大きな差を認めた(第10図).

精子の存在する精液の精子運動率と GOT の濃度との間には一定の関係がみられなかつた.

(6) 精路の機質的疾患者の精液

2例の性器結核患者及び1例の手術的に確認した両側精管欠損患者の精液に於ける上記化学的成分の含有量を示した(第1表). これ等はいずれも無精子症であるので他の無精子症精液における平均値を表中に記した. 前立腺結核症例は精液中の亜鉛, 果糖, 酸フォスファターゼ共にきはめて低値であつた. 副睾丸結核症例では触診上病変は副睾丸部のみで前立腺には変化のないものであつたが, 精液中のコレステロール及び GOT は高値を示した. 両側精管欠損症例の精液はコレステロールも GOT も共に高く, とくに GOT の値は著しく高値であつた. この結果わずか2例の精路閉塞例であるが, これ等は男子不妊症一般の無精子症の精液より GOT やコレステロールが高いことを知つた.

表 1 副性器の器質的病変患者の精液所見

病名	年齢	亜鉛 μg/ml.	コレステロール mg/dl	果糖 mg/dl	酸性フォスファターゼ μmd/min/ml	GOT K.U./ml
両側精管欠損	27		149	7		680
両側副睾丸結核	27		206	36		186
精囊前立腺結核	37	32		13	4	
無精子症均		149	73	301	1303	107

(7) 男子不妊症の治療による妊娠成功と果糖量の変化

さきにわれわれは群馬大学泌尿器科不妊外来における妊娠成立例についての統計を発表したが⁹⁾, この成立25例中治療前後の精液の分析が出来たものについて精子数, 精子運動率及び果糖含有量について, 各々が10%以上の変化をもつて増減ありとして比較, 集計した(第2表). 妊娠成立例は精子数も精子運動率も過半数に増加を認め, 果糖含有量もまた増加例が多いが, 不変または減少のものも成立しているのを知つた. これは妊娠成立にはこれ等の要素が関与していることは当然であるにしろ, それ以外の因子, 例えば適切な指導等もまた重要であると推測せられる⁹⁾. 果糖量の変動は妊娠成否の子

表 2 妊娠成立例の精液における精子数, 精子運動率, 果糖含有量の変化*

	検査例数	増加	不変	減少
精子数	21	12	6	3
精子運動率	21	13	4	4
果糖含有量	18	10	6	2

* 各項とも10%以上の変動をもつて増減とす。

後判定における意義は乏しいと見做さざるを得なかつた。

考 按

男子不妊症の特徴は精子数の減少がほぼ大部分であり, 精子数を基礎とする分類は治療及び予後判定にきはめて有用である。然し精子数による分類の各群間, すなわち無精子症, 減精子症及び正常精子数の精液の間に精漿成分の差を認めなかつた成績が多い。酒徳等¹⁰⁾は精液粘稠度を測定し, 無精子症とか減精子症ではこれが高く, 精子数の増加につれて粘稠度が低下するのを認め, 異常精液における構成成分の差を考えた。然し勿ら液化に関与するとされる α -amylase 含有量は精子数と関係なく, また精管結紮後の無精子症, 液化し難い精液等にも差はみられていない(Moon and Bunge¹¹⁾)。さらに線溶能やカゼイン分解能, 及び Leucine-Aminopeptidase 等の蛋白分解酵素については久住等¹²⁾は正常精子数精液と減精子症, 無精子症のそれとの間に差を認めず, 精漿中の遊離アミノ酸量もこれ等の間に類似の値であつたとしている。精漿中の蛋白も精子数との間に関係はないという(Moon and Bunge¹³⁾)。

精液内には無機塩類の他にアスコルビン酸, 若干の糖質及び脂質, アンモニア, 尿素, クレアチン及びアミノ酸の含窒素化合物等多くの物質が存在している(Mann¹⁴⁾)。亜鉛については古くより前立腺や精液は人体内に於て含有量の非常に多いものとされて来たが, 前田¹⁵⁾は dithizone 法を用いて精漿中の含有量を測定した結果, 正常精子数精液, 減精子症, 無精子症の順に含有量の低下をみた。われわれは原子吸光スペクトロメーターが充分精液亜鉛定量に適することを知つたので, 各種の精液について検討した。前田は無精子症と正常精子数精液の沈渣に含有量の差はないことから精子内亜鉛含有量は無視し得るとしているのので, われわれは試料を精液とした。この結果精子数によつて亜鉛含有量に差をみないことを観察した。然し斉藤¹⁶⁾は亜鉛イオンが精子運動に影響を与えるという知見を述べているが, われわれも精子運動率と亜鉛含有量の間には比例する如き成績を得, 斉藤の知見と一致した。

精漿内コレステロールは宮尾¹⁷⁾によると血清コレステロールに由来して前立腺より分泌されるという。さらに犬の前立腺分泌液内のコレステロールは男性ホルモンに影響を受け, これの投与時にはコレステロール量が減少するのを報告した。次いで宮尾は無精子症, 減精子症及び正常精子数の精液では前二者にこれの含有量の高いのが多いとした。Moon and Bunge¹⁸⁾は然し勿ら精子数の多少によつてはこの濃度は変わらず, Klinefelter 症候群の患者に去勢テストステロン投与を行つても果糖は増減したにもかかわらずコレステロール値は変化をみなかつたことから, 内因性, 外因性の男性ホルモンに影響を受けないとした。われわれの成績は精子数の増加はコレステロール含有量の増加と比例する様な傾向であつたが推計学的には有意の差ではなかつた。Povoa¹⁹⁾は後述の GOT と共に無精子症の中で精路の閉塞性病変に由来するものは高値を呈すると報告した。われわれも精路の閉鎖疾患 2 例にコレステロールも GOT も無精子症の平均より高値であり, Povoa の成績を裏付けたが, 何分にも症例数が少ないので今後さらに数を増し診断的利用について検討したい。

Moon and Bunge²⁰⁾は精液中の果糖含有量を測定し, 精子数によつて果糖量に差はないが運動率が低値で果糖量のきはめて低かつた 2 例に他の精漿と交換したところ運動性が良く保たれたという。さらに Moon 等²¹⁾は血中テストステロン量と精液果糖量とは必ずしも相関はなく, テストステロンが低値であつても果糖含有量が正常であることから, 果糖量の意義は未知の因子の増減も考えねばならないとした。われわれの成績では精子数によつて果糖量の変化はなく, 上述の成績と一致した。

プロスタグランジンは精液中に認められたものが近年構造決定され, 5 種が見出された。伊藤²²⁾はこれの含有量は無精子症, 減精子症及び正常人の間に差をみなかつた。然し本物質の意義はまだ十分に解明されていないが受胎現象全般にわたり影響を及ぼす可能性があり, Bygdeman 等²³⁾の一般検査所見に異常のない不妊症でプロスタグランジン E の低値が 41% あつたという成績からもこれがうなづけることである。

精漿中には前述の蛋白分解酵素群の他にも多くの酵素が含まれている。LDH (Lactate Dehydrogenase) は McLeod and Wroblewski²⁴⁾により検討され精子や前立腺分泌液に関係あるとした。石部²⁴⁾は本酵素活性が無精子症, 減精子症, 正常精子数精液の順に増加しており男性ホルモンの状態を推測せしめるとした。さらに LDH の Isozyme pattern を検査し, M型は無精子症の精漿に一番多く, H型はその逆であるという。斉藤²⁵⁾も Isozyme pattern を測定し, 無精子は 3 分画のみである。

が精子が存在するにつれ分画数の増加を観察している。

酸性及びアルカリ性フォスファターゼも精漿中に見出される。後者については石部²⁴⁾は精子数の多少とこれの含有量とに差をみず、Moon and Bunge²⁶⁾も同様の知見を報告した。酸性フォスファターゼは石部²⁴⁾は無精子症に低値で減精子症と正常精子数精液とでは差がないとした。われわれの成績ではこの含有量は精子数や運動率とは関係が認められなかった。さきにわれわれ²⁷⁾は前立腺分泌液中の酸フォスファターゼは同じくクエン酸と共に aging によつて消長することを述べたが、一般に男子不妊症に高度の男性ホルモン欠乏がないものが多いことから、酸フォスファターゼやクエン酸は男子不妊症の各群では差を見ないことがうなづけよう。

GOT はわれわれが今回測定したもので精子数により含有量の差がある唯一の物質であつた。既に Povia and Villela²⁸⁾ は正常、減精子症、無精子症の順に GOT が有意の差でもつて減少することを報告しているが、われわれもこれと全く同じ結論に達した。

以上述べて来た精液中の化学的成分の治療による変動の報告はきはめて少ない。石部等²⁹⁾はメサルモンやビタミンE投与後に LDH の変動をみたという。然し勿ら精液成分の変化で治療効果や予後を判定することは現在はまだ不可能であらう。われわれの妊娠成功例で果糖含有量の変化が必ずしも一致していなかつたこともこれをうらづけらるものである。今後精液化学成分の研究が多くなるにつれて副性器の生理機能が理解されると共に男子不妊症の治療に有用なこととならう。

(測定に際し当科研究室中林知子氏の助力を感謝します。本論文の要旨は第15回日本不妊学会総会シンポジウムに於て発表した。)

文 献

- 1) 志田浦野：男子不妊症の臨床，金原出版，東京，1967。
- 2) 武田：ホと臨，18，893，1970。
- 3) Bygdeman, M., B. Fredricsson, K. Svanborg and B. Samuelsson, Fertil. Steril. 21, 622, 1970。
- 4) 吉川等：医学のあゆみ，33，375，1960。
- 5) 志田：ホと臨，2，1442，1954。
- 6) Schmidt, G., Methods in Enzymol. 2, 523, 1960。
- 7) Speck, J. F., J. W. Moulder and E. A. Evans, J. biol. chem. 164, 119, 1946。
- 8) 志田，島崎，浦野：日本不妊学会誌，15，113，1970。
- 9) 白井，松下，一条，竹内，佐々木：日本不妊学

会誌，14，25，1969。

- 10) 酒徳，蛭多，北山，吉田：泌尿紀要，12，947，1966。
- 11) Moon, K. H. and R. G. Bunge, Fertil. Steril. 19, 977, 1968。
- 12) 久住，宮崎，中務：日本不妊学会誌，14，319，1969。
- 13) Moon, K. H. and R. G. Bunge, Fertil. Steril. 21, 220, 1970。
- 14) Mann, T., Biochemistry of Semen and of the Male Reproductive Tract, p. 90, John Wiley & Sons, Lond. 1964。
- 15) 前田：皮と泌，28，99，1966。
- 16) 齊藤：第15回日本不妊学会総会発表，1970。
- 17) 宮尾：泌尿紀要，11，1197，1965及び12，435，1966。
- 18) Moon, K. H. and R. G. Bunge, Fertil. Steril. 21, 80, 1970。
- 19) Povia, H., Endokrinol, 53, 283, 1968。
- 20) Moon, K. H. and R. G. Bunge, Fertil. Steril. 19, 186, 1968。
- 21) Moon, K. H., R. H. Osborn, M. E. Yannone, and R. G. Bunge, Invest. Vrol. 7, 478, 1970。
- 22) 伊藤：日本不妊学会誌，13，34，1968。
- 23) McLeod, J. and F. Wroblewski, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 99, 265, 1958。
- 24) 石部：泌尿紀要，13，276，1967。
- 25) 齊藤：泌尿紀要，16，222，1970。
- 26) Moon, K. H. and R. G. Bunge, Fertil. Steril. 19, 766, 1968。
- 27) 志田，島崎：日本不妊内分秘学会誌，45，712，1969。
- 28) Povia, H. and G. G. Villela, Experientia 16, 199, 1960。
- 29) 石部，松木：日本不妊学会誌，15，229，1970 及び15，238，1970。

Some Biochemical Analysis of Semen from Male Infertility Patients.

Keizo Shida, Jun Shimazaki, Nobuo Furuya and Motosuke Taya.

Department of Urology, School of Medicine, Gunma University.

The contents of zinc, cholesterol, fructose and citric acid, and the activities of acid phosphatase and GOT (glutamic oxalacetic transaminase) were measured in semens from patients of male infertility. The content of zinc seemed to be almost similar in semens of various sperm counts, however, some relationship was observed between zinc content and sperm motility. The contents of cholesterol, fructose and citric acid, and the

activity of acid phosphatase showed no correlation with sperm count and motility. The activity of GOT demonstrated some relationship with sperm counts, in which, increase of sperm counts

accompanied the elevation of value of GOT. Azoospermia due to obstruction showed higher values of cholesterol and GOT than average value of this group.

THE SIGNIFICANCE AND SOME BIOCHEMICAL ANALYSES OF THE INTRA-UTERINE SECRETION

Rihachi IIZUKA M. D.

EIICHIRO SHIRAI. M.D., KYOOHOON PARK. M.D.

Dept. of Obstetrics & Gynecology,
School of Medicine, Keio University,

Abstract: As a method for elucidating the mechanism of implantation, the authors recently attempted a biochemical analysis of the retained secretion in the uterine cavity which is possible to be involved in, and play an important role in implantation or the maintenance of implantation of the fertilized ovum. It is presumed that the intra-uterine secretion consists of the mixture of the secretions from the endometrium, cervix of the uterus, fallopian tube and abdominal cavity. Since their amounts are extremely small and blood is easily mixed in, it is actually difficult to sample them purely, however the described three methods are possible and reasonable at present for sampling of the so called "uterine milk", secretion in the human uterine cavity. It is thought that DISC electrophoresis and Immuno-Electrophoresis are convenient for the analysis of the "uterine milk" in view of their separating capacity among several electrophoresis. Then results possible to read of DISC electrophoresis were obtained 93 cases, whose samples were classified into three groups based on the basal body temperature, such as ovulation phase, mid-secretory phase and late-secretory phase. Auto-recording densitometry was performed on the polyacrylamide gel obtained by DISC electrophoresis in the period of each phase, and the course was observed. Clear mountain-shaped peaks were noted in (1) and (3) throughout the course, and DISC electrophoresis showed a constant secretion of a large amount of the protein component in the corresponding site. While, the protein component equivalent to the site of (2) increase from the ovulation phase to the intermediate secretion phase, and decrease toward the terminal secretion phase. Since it is inferred that (1) in our study corresponds to albumin, and (3) to transferrin, it is imagined that the variation of the protein component in the site of (2) might have some significance in the mechanism of implantation. By improving the method of sampling and the analysis and accumulating more detailed analyses, we intend to elucidate the significance of the intra-uterine secretion in future.

Introduction

Recently it has been pointed out that the factors of female sterility are extremely varied. Vigorous analyses have been accumulated for the details of each item in the clinical practice of sterility. While an epoch-making progress is observed, there still remain fields which should be investigated further in the future, because of the methodological difficulties.

In the clinical aspect of the endocrinological environment involved in implantation of

the fertilized ovum, approaches from two sides have been performed, i.e. study of the endocrinological functions of the ovary centering around the corpus luteum which is thought to play the leading role in implantation, and analysis of the secretory changes of the endometrium which is its site. In particular, the latter has gradually undergone changes minutely in its methodology from histological investigation to histochemical and biochemical ones and further to the level of electron microscopic studies. However, an

assertion cannot be made that the outcome in this field is satisfactory. One of the reasons is that since there are methodological difficulties in the study of elucidating the process of implantation in humans, we cannot help but rely on the analogical inference based on the results of the animal experiments to fill up gaps. In addition, as far as the process of implantation is concerned, the species specificity is so large that it is complicating the situation.

The problem of "uterine milk" intra-uterine secretion, has been taken up as a factory highly possible to be involved in implantation from the field of animal experiments. Hertig et al. (1944) observed the endocrinological environments for implantation in animals, particularly the amount of estrogen and progesterone, and the effects of their balance on the segmentation and differentiation, transport and implantation of the spermatovum. Since they reported that the spermatovum which moved from the uterine tube into the uterine cavity after insemination stays in the so-called "uterine milk" for several days before beginning the implantation in the endometrium which is the most suitable site, there has been not little information in this aspect.

On the other hand however, there is hardly any report seen on the clinical study of this intra-uterine secretion. As a method for elucidating the mechanism of implantation, the authors recently attempted a biochemical analysis of the retained secretion in the uterine cavity which is possible to be involved in and play an important role in implantation or the maintenance of implantation of the spermatovum.

I. Sampling of the Intra-Uterine Secretion ;

It is presumed that the secretion retained in the uterine cavity consists of the mixture of the secretions from the (1) endometrium, (2) cervix of the uterus, (3) fallopian tube and (4) abdominal cavity. Since their amounts are extremely small and blood is easily mixed in, it is actually difficult to sample them purely. Opinion is divided on whether or not the sampled "uterine milk"

is pure, but the following methods are possible at present for sampling of the secretion in the human uterine cavity.

(a). To wash the endometrial surface after total hysterectomy.

(b). To sample the endometrium with the curette used for endometrial biopsy. After removing blood the specimen is immediately immersed in physiological saline solution for sufficient stirring, followed by centrifugation at 3000 rpm for 30 minutes to use its supernate.

(c). To devise an instrument by making two more holes to the tip of the needle for artificial insemination which is covered with a plastic outer tube (refer to Fig. 1), and to insert the insemination needle from the external os of the uterus to the depth of 5cm. with the syringe, connected to the exterior, and for sampling of the intra-uterine secretion by negative pressure suction.

However, the number of subjects is limited in the method of (a) and it is technically difficult to obtain samples as purely as in the serum since the amount is small and they are highly susceptible to contamination by the blood or other substances in (b) and (c). Therefore, it is thought to be necessary to examine whether or not the specimens sampled by the (b) and (c) methods respectively would show the same result. As a result of the comparative examination of the secretions sampled by these two methods from 26 cases, though the number was small, DISC electrophoresis with excellent separating capacity produced nearly the identical results

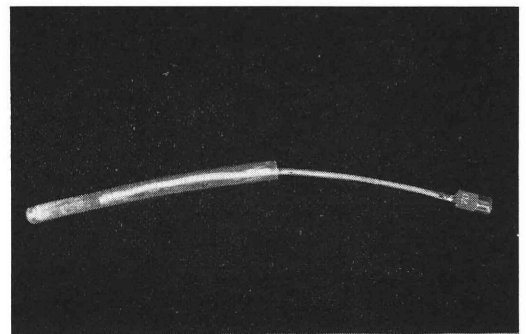


Fig. 1 Insemination needle covered with plastic outer tube.
(Diameter of outer tube : 4.5 mm).

by both methods.

II. Analysis of the Intra-Uterine Secretion ;

The recent progress of the analytical technics is remarkable, and new methods have been designed one after another for electrophoresis which is said to be suitable for analysis of small amounts of sample aiming at separation of giant molecules. It is the subsequent methodological problem to decide which one of these is suitable for the analysis of the intra-uterine secretion. We have recently examined it using the three methods which are most popularized at present: (1) Cellulose Acetate Electrophoresis, (2) DISC Electrophoresis and (3) Immuno-Electrophoresis.

A. Cellulose Acetate Electrophoresis

This is widely used at present in the clinical field. Using Sepalux as the cellulose acetate membrane, it is manipulated by electrification of 0.8 mA per 1 cm. of the membrane width in the synthetic resin pat filled with veronal and veronal sodium buffer solution (pH 8.6, ion intensity 0.06-0.07). After staining with Ponsoue 3R and Nigrocine, the protein component is decolorized with 1% acetic acid in the case of Ponsoue 3R, and with distilled water in the case of Nigrocine, in order to remove excess pigment. The obtained specimen is made transparent with decalin, and a graphic curve is obtained by densitometry using the wave-length of 500 m μ

and a slit below 1 mm. in width. For the carbohydrate component, the specimen treated with electrophoresis is dried and then washed with 95% C₂H₅OH for about 5 minutes, followed by treatment for 15 minutes with 0.5% periodic acid solution. After the specimen is washed with running water for 30 minutes, it is preserved in Schiff's reagent for 20 minutes for coloration. The specimen taken out from Schiff's reagent is treated with sodium pyrosulfate (sodium pyrosulfate 1.0 gr, N/20 hydrochloric acid 200 ml.) for 15 minutes, and is dried to obtain the graph by densitometry.

B. DISC Electrophoresis

DISC Electrophoresis is characterized by possible manipulation of extremely small amounts of sample and an extremely high separating capacity. We used Davis' modification.

(a). Instruments: Between the two upper and lower plastic buffer tubs a glass tube for gel, 5 mm. in inside diameter and 100 mm. in length, is fixed to add a direct voltage of 180 V. above and below.

(b). Reagents: As shown in Table 1, the reagents A-F are prepared which are mixed at the ratios in shown in Table 2. These procedures produce the reagents (1) and (2) for small-pore gel, the reagent for spacer gel, the buffer solution for tub, the fixing staining solution and the solution for gel decoloration which are aimed at.

(c). Procedure: Small-pore gel consisting of the reagents (1) and (2) mixed in the

Table 1. Reagent to be prepared

A	1 N HCl	48 ml	B	1 N HCl	48 ml
	TRIS	36.6 g		TRIS	5.98 g
	TEMED	0.46 ml		TEMED	2.3 ml
	Add water & make total (pH 8.9)	100 ml		Add water & make total (pH 6.7)	100 ml
C	Acrylamide	30.0 g	D	Acrylamide	10.0 g
	BIS	0.8 g		BIS	2.5 g
	Ferric salt	15.0 mg		Add water & make total	100 ml
	Add water & make total	100 ml		Buffer solution	
E	Riboflavin	4.0 mg	F	TRIS	6.0 g
	Add water & make total	100 ml		Glycine	28.8 g
				Add water & make total	1 l

Table 2. Reagent for this experiment

I. Solution-(1) for Small-Pore Gel

A Solution	1	} pH 8.9
C Solution	2	
Distilled water	1	

II. Solution-(2) for Small-Pore Gel

Ammonium per sulfate	0.1 g
Distilled water	100 ml

III. Solution for Spacer Gel

B Solution	1	} pH 6.7
D Solution	2	
E Solution	1	
Distilled water	4	

IV. Buffer solution for Electrophoresis Tub × 10 Diluted solution of F sol.

V. Solution for staining

Amide Black 10 B	1.0 g
7 % Acetic Acid	100 ml

equal amounts is filled up to approximately 7 cm. of the lower part of the glass tube for gel. On top of it, the reagent for spacer gel is filled up to approximately 1.0-1.5 cm., and lastly the sample is put upon the upper end of the glass tube as a sample gel. Next, TRIS-glycine buffer solution is filled in the upper and lower tubs which are electrified at a fixed voltage of 180 V. Electrification is discontinued when the sample reaches the tip of the column, and the gel is removed from the glass tube. The protein component isolated in polyacrylamide gel later is stained with Amide Black 10-B for about an hour, and is washed with 7% acetic acid solution to remove excess pigment. Then, it is allowed to float in the same acetic acid solution for preservation and observation.

(d). Densitometry: The auto-recording densitometry FD-AIV manufactured by Fuji Riken Co., Ltd. is used to obtain the protein distribution isolated in the polyacrylamide gel as a graphic curve. A filter with the wave length of 600 mμ which is the most sensitive to Amide Black 10-B is used and the size of slit is 0.05 mm. × 3 mm.. The sensitivity is modulated so that the recorded peaks may be as clear as possible.

However, for the purpose of the statistical treatment of obtained graphs recording is made with a fixed sensitivity as much as possible.

C. Immuno-Electrophoresis

In 50 ml. of the veronal buffer solution (pH 8.6) and 50 ml. of distilled water, 1.2 gr. of oxid agar manufactured in England is dissolved which is heated at 100°C for 30 minutes and then smeared thinly on the surface of the glass plate. When the agar coagulates the punch of 1-2 mm. in diameter is fixed on the agar side to perforate while sucking and grooving at intervals of 1.0-1.5 cm. is made with a groove cutter of about 1 mm.. To the small pores mentioned previously, the sample and small amounts of B.P.B. (brom phenol blue) are added to examine the electrophoretic level, and in the veronal buffer retained electrophoretic tub made from plastics phoresis is performed with fixed electrification of 2-3 mA per 1 cm. of the width of the agar plate. After completion of electrification the grooved agar is removed and the antiserum is filled in its spaces. The plate is put in a glass box with the bottom watered in order to maintain the humidity, and is allowed to stand at normal

temperature for 24 hours. The immunoreaction indicated on the agar is read.

The above-mentioned three methods were performed on 192 sterile women (ranging from 20 to 37 in age), the data of which are reported below.

III. The Results of the Recent Analysis of the Intra-Uterine Secretion ;

A. Cellulose Acetate Electrophoresis :

(a) Staining of the protein ; The cellulose acetate after completion of the electrophoretic procedure was stained with either Ponsoue 3R or Nigrocine, and was classified into (1) proliferation phase, (2) ovulation phase and (3) secretion phase for comparative examination based on the basal body temperature at the time of sampling of each specimen. Electrophoresis and staining were performed on the 24 specimen in the proliferation and ovulation phases. Almost all the cases showed a band-like image in the site which was estimated to be albumin on cellulose acetate electrophoresis. The 18 samples which were thought to be in the secretion phase were observed by electrophoresis and staining. A band-formed image, i.e., an increase in the protein component, could be slightly observed in two places, the one which was presumed to be albumin on cellulose acetate electrophoresis, and the other which was to be β -globulin different from the proliferation phase.

Electrophoresis and staining were performed on one sample of the fluid which was collected from the cavity of the fallopian tube which appeared to be normal on surgical total hysterectomy. The patient was a 24-year old female with the chief complaint of sterility, and underwent salpingostomy under the diagnosis of embolism of the bilateral uterine tubes. Analysis of the retained fluid in the uterine tube revealed a colorless and transparent fluid, and bacterial cultivation evidenced no bacterium. Electrophoresis and staining showed band-shaped images in the site of albumin and that corresponding to β -globulin, similar to the endometrial secretion phase.

(b) Staining of the carbohydrate ; The cellulose acetate obtained by the similar pro-

cedure as for protein staining was stained with Schiff's reagent, but because the amount of the carbohydrate component was small, no expected result was obtained. It was impossible to classify the specimens into the proliferation, ovulation and secretion phases for comparison.

B. DISC Electrophoresis :

Results possible to read were obtained only on 93 of 192 samples because sampling was difficult, and samples were liable to be contaminated by blood.

The samples were classified into three groups : 1st group -from the presumed ovulation day to the 5th on the basal body temperature ; 2nd group -from the 6th to the 10th ; and 3rd group -from the 11th to the premenstrual period. The characteristics of each group were compared.

(a) 1st group : Since an analogous curve was obtained in 20 of the 28 cases on the graph described by auto-recording densitometer, this curve was made the standard curve specific to the first group. The characteristics here are that although mountain-shaped peaks are observed in (1) and (3), (2) and (4) show a troughs or a gentle curves with no peak observed as shown in Fig. 2.

(b) 2nd group : Since comparison of the graphs described by auto-recording densitometer in 36 cases revealed a nearly similar curve in 26, this was made the standard curve in the second group. The characteristics of this group are that different from the first and third groups mountain-shaped peaks

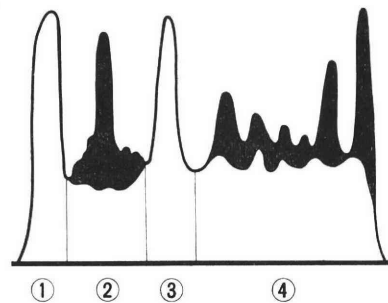


Fig. 2 Analogous Curve by Densitometer of Polyacrylamide Gel after DISC Electrophoresis.

- Ovulation Phase (1st group)
- Increased protein component in ② & ④ during mid-secretory Phase (Intermediate ovulation phase)-2nd group.

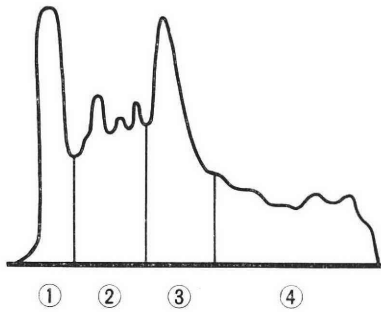


Fig. 3 Analogous curve: (DISC Electrophoresis) Late secretory phase (3rd group)

are observed not only in (1) and (3) but also in (2) and (4) and a remarkable increase in the protein component corresponding to these sites is clearly observed on DISC electrophoresis (refer to Fig. 2).

(c) 3rd group: Nearly an analogous curve was observed on the graph in 21 of the 29 cases, and this was considered to be the standard curve specific to the third group. The characteristics of this group are that as shown in Fig. 3 although mountain-shaped peaks are noted in (1) and (3), in (2) and (4) the peaks are not observed or very small, if any.

(d) Course from the Ovulation Phase to the Secretion Phase: Auto-recording densitometry was performed on the polyacrylamide gel obtained by DISC electrophoresis in a period from the ovulation phase to the terminal period of the secretion phase and the course was observed in the resultant graphs (refer to Fig. 2). Clear mountain-shaped peaks were noted in (1) and (3) throughout the course, and DISC electrophoresis showed a constant secretion of a large amount of the protein component in the corresponding site. On the other hand, the protein component equivalent to the site of (2) hardly showed any peak in the first group which was in the ovulation phase. Mountain-shaped peaks were observed in the second group corresponding to the intermediate ovulation phase. In the third group, equivalent to the terminal secretion phase, the mountain-shaped peaks were either extremely small or scarcely observed. This leads to the estimation that the protein component equivalent to (2) increase from the

ovulation phase to the intermediate secretion phase, and decrease toward the terminal secretion phase. Similar to (2) in the site of (4) the standard curves of the first and third groups do not indicate mountain-shaped peaks but they are observed in the second group. This suggests that the protein component corresponding to (4) decreases again from the ovulation phase to the intermediate secretion phase.

(e) Uterine tube: Following cellulose acetate electrophoresis, the fluid in the uterine tube of the patient with embolism of the bilateral uterine tubes was examined by densitometry after DISC electrophoresis. It is note-worthy that the mountain-shaped peaks in (2) and (3) have disappeared and low ones were observed only in (4).

C. Immuno-Electrophoresis

Immuno-electrophoresis of the intra-uterine secretion with the antihuman whole serum was performed and the precipitation lines as shown in Fig. 4 were observed in the sites which were thought to be albumin and γ -globulin.

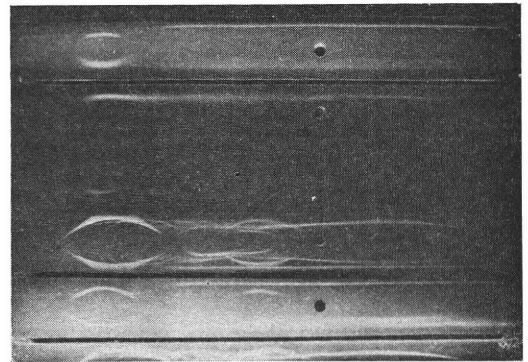


Fig. 4 The precipitation lines, thought to be albumin and γ -globulin. (Immuno-Electrophoresis).

Summary: It is thought from the above results that Disc electrophoresis is convenient for the analysis of the intra-uterine secretion in view of their separating capacity. It would be necessary to investigate in the future the significance of (2) and (4) which are thought to show an increase and decrease of the protein component from the ovulation phase to the secretion phase. As stated at first, there is little report in this field. Beier (1968) attached importance to the role

of uteroglobulin in early pregnancy and stated that its level of acrylamide gel electrophoresis was close to that of transferrin and the molecular weight was relatively small as protein. Since it is inferred that in this sense (1) in our study corresponds to albumin, and (3) to transferrin, it is imagined that the variation of the protein component in the site of (2) might have some significance in the mechanism of implantation.

It cannot be denied that the studies in this field are still in a stage of grouping at present. By improving the method of sampling and the analysis and accumulating more detailed analysis, we intend to elucidate the significance of the intra-uterine secretion in the field of sterility.

The summary of this report was presented at the 22nd general meeting of the Obstetrical and Gynecological Society in Osaka, 1970.

LITERATURE

- 1) Hertig A. J. et al. : Am. J. Ob. & Gyn., 47; 149, 1944.
- 2) Hertig A. J. et al. : Anat. Rec., 94; 469, 1946.
- 3) Hertig A. J. et al. : Lab. Invest., 13; 1153, 1964.
- 4) Boving B. G. : Ann. N. Y. Acad. Sci., 75; 700-725, 1959.
- 5) John H. Niles et al. : Am. J. Ob. & Gyn., 105; 8, 1230, 1959.
- 6) Enders A. C. : Delayed Implantation, Univ. of Chicago Press, 1963.
- 7) Hughes E. C. et al. : Am. J. Ob. & Gyn., 85; 5, 1963.
- 8) Davidson O. W. et al. : Fertility & Sterility,

16; 195, 1965.

- 9) Krishman R. S. : Science, 158; 490, 1967.
- 10) Beier H. M. : Biochem. Biophys. Acta, 160; 289, 1968.
- 11) Kruski A. W. et al. : Biochem. Biophys. Acta, 168; 570, 1968.
- 12) Leaback D. H. et al. : Biochem. Biophys. Res Commun. 32; 447, 1968.
- 13) Cann J. R. : Immuno-chemistry, 5; 107, 1968.
- 14) Kondo T. : IGAKU-TO-SEIBUTSUGAKU (Medical Biology), 70; 490, 1967.
- 15) Ogita Z. : DAISHA (Metabolism)-II, 331; 419, 1965.
- 16) Nakamura S. : Clinical Pathology, 133, 1966.

着床機序解明の1つの方法として受精卵の着床乃至その維持に参与し、重要な役割を果たす可能性をもつ子宮腔内の分泌物について生化学的分析を試みた。子宮腔内分泌物は、子宮内膜、頸管、卵管、腹腔の混合分泌物からなっていると推測されるが、極めて微量であり血液の混入されやすい点から採取方法に問題点が多い。分析方法としては分離能の点から DISC 電気泳動法および免疫電気泳動法が便利と考えられる。基礎体温上、排卵期、分泌期中期、分泌期後期に区分し、DISC 電気泳動によつて得た polyacrylamide gel を自記濃度計にかけ、それで得たグラフについて経過を観察したところ、①と③は全期を通じてピークがはつきりと認められ、この部位に相当する蛋白成分が常に多く分泌されていることがわかり、①は albumin ③は transferrin に相当するものと推定される。②と④については排卵期から分泌期中期にかけて増加しその後次第に減少していく点から、②の部位の蛋白成分の消長は、着床機序でなんらかの意義をもつものであると推定される。今後、採取法、分析法を改良し、さらに詳細な解析を集積したい。

子宮卵管通気曲線に対する副交感神経遮断剤

Prifinium bromide (Padrin) の影響

Effect of Prifinium bromide (Padrin), a new antispasmodic, on
the curve of uterotubal insufflation

大阪医科大学産科婦人科学教室

教授 小島 秋 講師 西川 潔 助手 大崎 洲

大学院学生 森田 勝己 大学院学生 市川 文雄

八木病院(大阪府和泉市)

院長 大田 尚 司

Minoru KOJIMA Kiyoshi NISHIKAWA Shyu OSAKI Katsumi MORITA

Fumio ICHIKAWA

Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka Medical College, Osaka, Japan

Hisashi OHTA

Yagi Hospital, Osaka, Japan

卵管の疎通性ならびに機能状態に関する諸因子のうちとくに自律神経系に注目し、副交感神経遮断剤の子宮・卵管におよぼす影響について検討した。

ラット摘出子宮筋に対する Atropine を1とした抗 Acetylcholine 作用は Hyoscine-N-butyl bromide (Buscopan) 0.02, Prifinium bromide 1.5 であつた。

in vivo ヒト卵管膨大部運動による作動電流曲線には周期20~21秒の大収縮波と、4~5秒の小収縮波があるが、Atropine, Prifinium bromide により大収縮波は不規則となり、小収縮波は周期が延長或いは消失した。

不妊患者31名に子宮卵管通気法を施行し、Prifinium bromide の筋肉内投与による影響を検討し、投与前卵管の疎通障害を示した28名に対し、67.9%の疎通性改善を認めた。投与前正常型を示した3名に対しては、疎通性を悪化さす傾向は認められなかつた。

第1章 緒 言

女性不妊症における原因々子としては、子宮因子(頸管因子ならびに本来の子宮因子を含む)、卵管因子、排卵因子に大別することが出来る。

この内卵管因子に起因する不妊症は、以前発表した如く約30%を占め、不妊因子中においても重要なものであることは衆知の事実である。

卵巣より排卵された成熟卵は卵管を介して子宮に送られ、また精子は性管を上昇して卵と結合して受精が行われる。この受精現象は卵管膨大部附近で起り、受精卵

として子宮へ送られ、子宮腔内にて着床し発育するのであるが、人卵受精のための、卵管運動の役割、ならびに特性は現在なお明らかにされていない。

卵管の解剖学的ならびに生理的異常を知る目的で、臨床的に種々なる検査法が考案されてきた。これ等検査法のすべては、子宮卵管腔内に、ガスあるいは或る種の液体を注入し卵管の疎通性を知る方法である。現在臨床的に主に用いられている方法は、子宮卵管腔内に、炭酸ガスを送入し、この時の送入圧をグラフに描写せしめる Rubin の通気法¹⁾(Uterotubal insufflation)、造影剤を注入し、透視または撮影にて、子宮卵管の疎通性ならび

に形態を知り得る子宮卵管造影法²⁾ (Hysterosalpingography) 造影の際、造影剤の注入圧を持続的に描写し卵管の機能をも知ろうとする圧曲線描写式子宮卵管造影法³⁾⁴⁾、生理的食塩水を注入する子宮卵管通水法 (Hydrotubation)⁵⁾、また色素を注入し、腹腔内色素の有無を検索する色素通水法 (Chromotubation, Speck Test)⁶⁾ 等で、以上の諸検査法にて子宮卵管機能の一部を伺い知る事が出来る。

一方、子宮卵管機能は自律神経系にて支配されていることは周知のことであるが、その他精神的、身体的、間脳-下垂体ホルモン系も関与していることは、多くの報告にて認められている⁷⁾⁸⁾。

今回、吾々は、子宮卵管機能の一端を知る目的で、ラット摘出子宮に対する副交感神経遮断剤の作用、in vivo に於けるヒト卵管運動に対する副交感神経遮断剤の作用、また臨床例として卵管因子による不妊症と考えられる症例に、副交感神経遮断作用をもつ薬物 Prifinium bromide (Padrin, 藤沢薬品) を投与し、子宮卵管通気曲線におよぼす影響を検討した。

第2章 ラット摘出子宮に対する副交感神経遮断剤の作用

第1節 実験動物ならびに実験方法

実験動物は、体重 200 g 前後の Wistar 系非妊娠雌性ラットを用い、smear test により間期像を示すラットを撲殺し、直ちに子宮を摘出した。

実験方法は、Magnus 氏法にしたがって行ない、栄養液は Ringer-Locke 氏液を用い、摘出した子宮は、子宮体から分岐する子宮角を約 1 cm ほど切り取り Magnus 槽に懸垂した。実験はこの子宮筋の運動が一定になったところで開始し、子宮運動はヘーベルを介し煤煙紙上に記録した。

槽の液温は、自動運動に対する作用を観る時は 36°C で行ない、抗 Acetylcholine (Ach) 作用検定時には自動運動の現われ難い 22°C で実験した。通気法は Air pump を用い、常時通気を行ないながら実験を行なった。

抗 Ach 作用は上昇法にしたがって検討した。すなわち Ach の最大収縮の 80~90% の収縮を示す Ach 濃度 10^{-7} g/ml の収縮高に対する検体 1 分間前処置の影響を検討し、諸種濃度による抑制率より ED₅₀ 値を算出した。

結果は約 5 例の平均値をとり、薬物の投与順序は無作為的に行なった。

副交感神経遮断剤としては Atropine, Buscopan, Padrin を使用した。

第2節 実験結果

第1項 自動運動に対する作用

Atropine, Buscopan は 10^{-4} g/ml の比較的大量投与でも何等自動運動に影響を及ぼさなかったが、Padrin は 10^{-4} g/ml 投与で僅かな自動運動亢進作用が観られた。(第1, 2, 3 図参照)

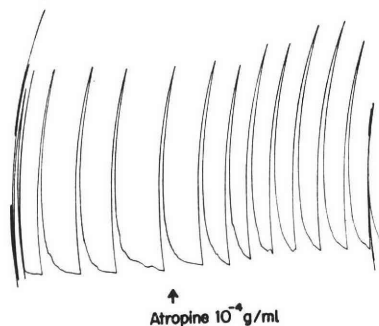


図1 ラット摘出子宮自動運動に対する Atropine の作用

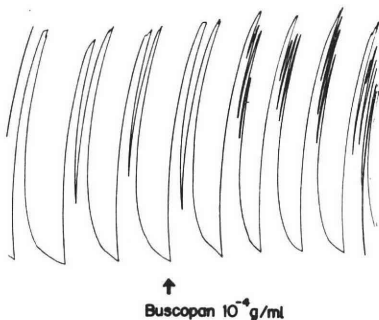


図2 ラット摘出子宮自動運動に対する Buscopan の作用

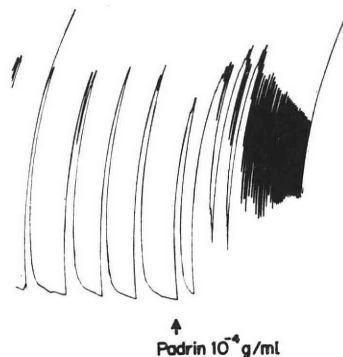


図3 ラット摘出子宮自動運動に対する Padrin の作用

第2項 抗 Ach 作用

Ach 10^{-7} g/ml 投与の収縮に対する Atropine, Buscopan, Padrin 1 分間前処置の抑制率の ED₅₀ は Atropine 5.4×10^{-9} g/ml, Buscopan 2.8×10^{-7} g/ml, Padrin

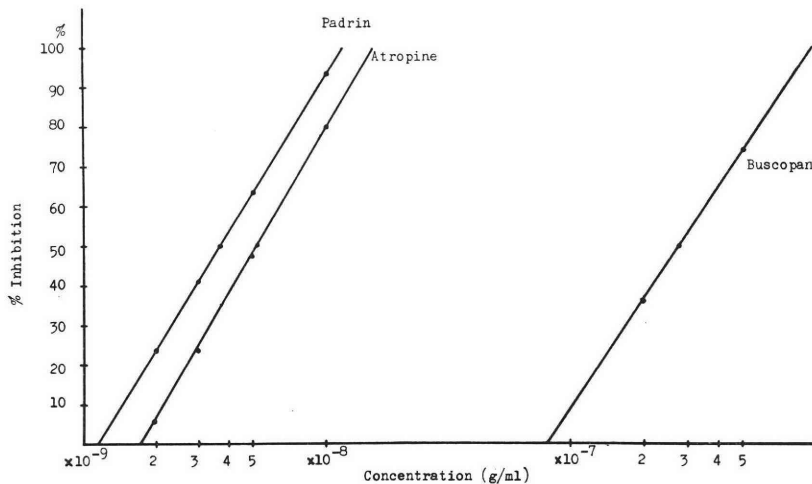


図 4 ラット摘出子宮に対する Atropine, Buscopan, Padrin の抗 Acetylcholine 作用

表 1 ラット摘出子宮に対する Atropine Buscopan Padrin の抗 Acetylcholine 作用

薬 物	ED ₅₀ (g/ml)	Atropine との Equivalent
Atropine	5.4×10^{-9}	1.0
Buscopan	2.8×10^{-7}	0.02
Padrin	3.7×10^{-9}	1.5

3.7×10^{-9} g/ml であり、Atropine の作用を 1 として Buscopan, Padrin の Equivalent を求めると Padrin は 1.5, Buscopan は 0.02 となり、Padrin は Atropine とほぼ同程度の作用を示し、Buscopan は Atropine の 1/50 の効力しか有しなかつた。(第 4 図、第一表参照)

第 3 節 小 括

子宮の自動運動に対する、各種副交感神経遮断剤の作用は、Atropine, Buscopan に於いては 10^{-4} g/ml で自動運動に影響を及ぼさなかつた。しかし Padrin に於いては同量にて自動運動亢進作用が認められた。

抗 Ach 作用に於いては、Atropine を 1 として Buscopan, Padrin の Equivalent を求めると、Buscopan は Atropin の 1/50, Padrin は 1.5 の作用を示した。

第 3 章 in vivo におけるヒト卵管運動に対する副交感神経遮断剤の作用

第 1 節 実験対象ならびに実験方法

実験対象としては、本院産婦人科に入院し、開腹術を施行した 5 例について実験を行なつた。開腹術を施行した 5 例の内訳は、子宮筋腫 2 例、卵巣嚢腫 2 例、卵管閉塞による卵管移植 1 例で、対象年齢は 23 歳から 38 歳である。子宮筋腫例においては両側卵管、卵巣嚢腫例では、病側ならびに健側の卵管、卵管移植例においては両側の卵管について卵管運動の記録を行なつた。今回の発表は

全て卵管膨大部に関するもので、正常卵管運動に対する副交感神経遮断剤の影響を検討した。

開腹時の麻酔は全て、硬膜外麻酔であり、麻酔範囲の上限は Th 4 であつた。

実験は、卵管運動時に卵管筋より発生する action current (作動電流) を筋層内にさし込んだ微細電極から pick up し、(図 5 参照)、この目的には多用途監視記録装置 R-1000 型 (日本光電工業株式会社) を使用した。

卵管運動測定の時期としては、手術前には前投薬をせず、硬膜外麻酔下にて開腹後、先ず薬剤投与前の卵管運動を記録し、その後、副交感神経遮断剤投与、すなわち Atropine では 0.5 mg, Padrin では 7.5 mg を静脈内注射後 5 分前後の卵管運動について記録した。

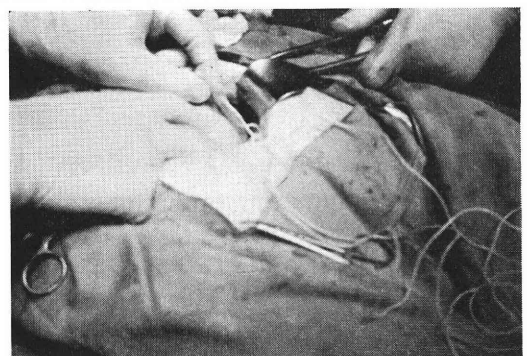
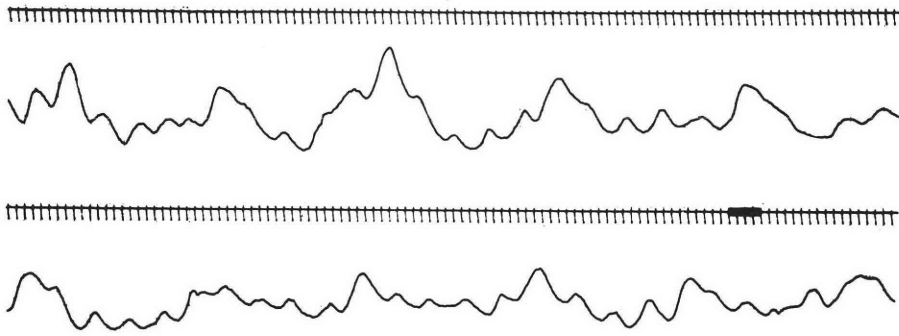


図 5 左卵管の action current を pick up する為、微細電極を差込んだところ

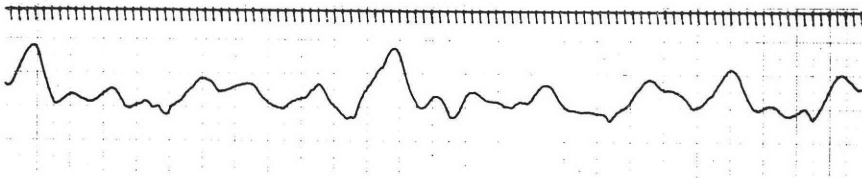
第 2 節 実験成績

第 1 項 正常卵管運動、特に膨大部運動について
正常卵管膨大部の卵管収縮運動には、ほぼ規則正しく周期的に現われる大収縮波型 (large contractile pattern) と、この収縮波型の間には 3~4 小収縮波型 (small con-



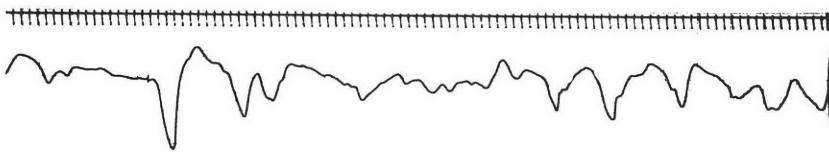
卵管膨大部(投与前)

図6 正常卵管膨大部運動曲線

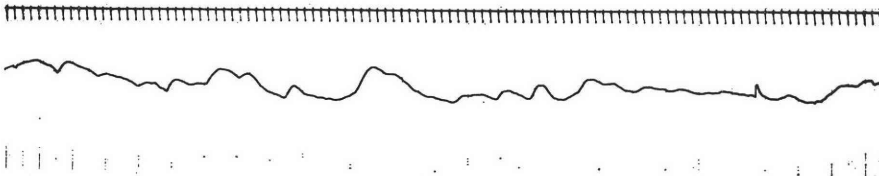


Atropine 0.5 mg i.v. 投与後

図7 正常卵管膨大部運動に対する Atropine 0.5 mg(静注)投与後の曲線(図6と同一対象)

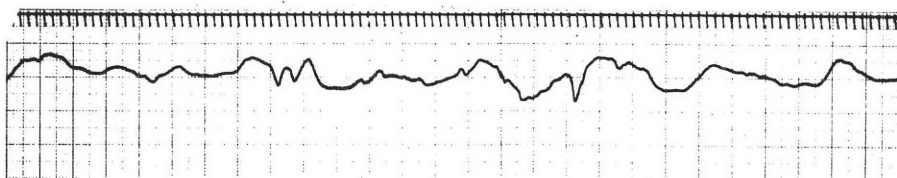


卵管膨大部(投与前)



Padrin (Prifinium bromide) 7.5 mg i.v. 投与後

図8 卵管膨大部運動に対する Padrin 7.5 mg(静注)投与前後の曲線



Padrin (Prifinium bromide) 7.5 mg i.v. 投与後

図9 卵管膨大部運動に対する Padrin 7.5 mg(静注)投与後曲線

tractile pattern)が存在する事が分かった。この大収縮波は20~21秒毎にあらわれ、その間に4~5秒毎に小さな収縮波が記録された。収縮の強さ(Intensity)は、大きな収縮波では、200 μ V/cm の記録において、1.0~1.5

cm であり、小さな収縮波では0.2~0.8 cm であつた。(図6 参照)

第2項 副交感神経遮断剤の作用

Atropine 0.5 mg 静脈注射後における 卵管膨大部の

運動は、Atropine 投与前に比し、大収縮波の周期の延長が見られ、また小収縮波に於いても周期の延長或は消失が見られた。

すなわち大収縮波型における周期は不規則となり、また小収縮波型の周期は 4~10秒或は消失が認められた。

収縮波の強さは、200 μ V/cm のもとで大収縮波は0.5~2.0 cm となり、Intensity の大きな波は少なくなり、小収縮波が記録された場合、その Intensity は0.2~0.4 cm であった。(図7参照)

Padrin 7.5 mg 静脈内注射後における卵管膨大部の運動は、全体としては波型は Atropine 投与の場合と変わらず、大収縮波の周期の延長ならびに小収縮波においても周期の延長或は消失が認められ、Intensity においても減少を認めた。(図8, 9参照)

第3項 小括

in vivo におけるヒト卵管の運動中、特に卵管膨大部の運動の action current を pick up して観察を試みた。

正常卵管膨大部の運動については、大収縮波が20~21秒毎に現われ、またその間に小収縮波が4~5秒毎に現われた。収縮波の Intensity は、大収縮波においては200 μ V/cm の記録のもとで1.0~1.5cm、小収縮波の場合0.2~0.8 cm であった。

副交感神経遮断剤投与の場合、Atropine あるいは Padrin の投与では、両者共大収縮波の周期の延長が見られ、小収縮波においては、周期の延長或は消失が見られた。各収縮波の Intensity においても、各々減少が認められた。

第4章 子宮卵管通気曲線に対する副交感神経遮断剤、Padrin の影響

第1節 検査対象ならびに検査方法

検査対象としては、昭和44年5月末より昭和45年6月迄に本院産科不妊外来を訪れた患者の内、31名について子宮卵管通気法を施行した。

子宮卵管通気法における通気曲線の描写は、千代田医療機械株式会社アトムM10型卵管通気装置を使用し、図示用紙の搬送は1分間 $\frac{1}{2}$ インチ、炭酸ガス流量は1分間30 ml に調節するのを原則とした。

子宮卵管通気法施行時期は、原則として月経終了後2~3日目より月経周期10日目迄の排卵前期とし、時期判定は、基礎体温曲線、頸管粘液所見、膣スミアにて行なつた。また、子宮卵管通気法施行時、内診所見にて内性器の炎症所見のあるもの、頸管ならびに膣に炎症を有するものに対しては、炎症治癒後子宮卵管通気法を施行した。

検査方法は、第1回目の子宮卵管通気法を施行した後、次回月経周期にて再度子宮卵管通気法を施行、この際施行10分前に Padrin 1 Amp (7.5 mg) を筋肉内注射し、通気曲線の変化を比較検討した。

第2節 検査成績

対象31名の年齢は23歳~37歳(平均年齢29.2歳)で、原発性不妊症、続発性不妊症に分けると表2の如くであり、平均不妊期間は原発性不妊症4.5年、続発性不妊症3.6年である。

表2 対象患者と不妊期間

	症 例	不妊期間 (平均)
原 発 性 不 妊	19	2~9年 (4.5年)
続 発 性 不 妊	12	2~6年 (3.6年)
計	31	

表3 初回通気曲線による分類

子宮卵管通気曲線	症 例
正 常 型	3 9.7%
瘻 彎 型	19 61.3%
閉 塞 型	9 29.0%
計	31 100.0%

対象31名の初回子宮卵管通気曲線の成績は、第3表の如く、正常型9.7%、瘻彎型61.3%、閉塞型29.0%であり、卵管疎通性に何等かの障害を認めたものは、全体の約90%であった。

対象31名中、卵管疎通障害の多い原因は、テレビ透視下にて圧曲線描写式子宮卵管造影法を施行し、何等かの疎通障害を認めた症例に子宮卵管通気法を施行したためである。

第3節 治療成績

対象全例に Padrin を投与し、投与前と後の子宮卵管通気曲線の変化についてみると第4表の如くである。

表4 Padrin 投与成績

子宮卵管通気曲線	Padrin 注射後子宮卵管通気曲線			計
	正常型	瘻彎型	閉塞型	
正 常 型	3	0	0	3 9.7%
瘻 彎 型	13	5	1	19 61.3%
閉 塞 型	2	4	3	9 29.0%
計	18 58.1%	9 29.0%	4 12.9%	31 100.0%

有効率 19/28 (67.9%)

Padrin 投与前瘻彎型曲線を示した19名についてみると、投与後正常型曲線に移行したもの13/19 (68.4%)、変化を示さなかつたもの5/19 (26.3%)、閉塞型曲線に移行したもの1/19 (5.3%)であり、子宮卵管通気曲線に於ける疎通性の改善率は68.4%であつた。

閉塞型曲線を示した9名についてみると、投与後、正常型曲線を示したもの2/9 (22.2%)、瘻彎型曲線に移行したもの4/9 (44.4%)、変化のなかつたもの3/9 (33.3%)であり、疎通性に何等かの改善の認められたものは6/9 (66.7%)であつた。

以上、Padrin 投与前、子宮卵管通気曲線上に何等かの疎通障害を認めた瘻彎型、閉塞型曲線を示す28名について、投与後何等かの改善を認めたものは19/28 (67.9%)であつた。

第5章 考按ならびに綜括

女性不妊症の不妊原因々子のうち、重要因子と考えられる卵管因子に関しては、子宮卵管通気法¹⁾をはじめとし、子宮卵管造影法²⁾、子宮卵管通水法³⁾、色素通水法⁴⁾、Radiotubation⁵⁾、圧曲線描写式子宮卵管造影法⁶⁾⁴⁾等の検査法が研究され、現在においては、卵管本来の機能を究明するため、すなわち、人卵受精のための卵管運動の役割を明らかにせんとし、種々研究¹⁰⁾がなされている。

子宮卵管の疎通性ならびにその機能状態に関しては、自律神経系が関与していることは周知のことであるが、その他身体的、間脳-下垂体ホルモン系によつても種々影響をうけていることは多くの報告⁷⁾⁸⁾¹¹⁾にて認められている。

現在臨床的に子宮卵管機能を究明せんとして用いられている各種検査法は、一長一短があり、また検査結果においても不一致のあることは諸家にて報告⁷⁾¹²⁻¹⁴⁾されているが、この検査の不一致は、女性性器の神経支配の複雑さによるものと考えられる。1916年 Dahl¹⁵⁾によると卵管の神経支配は交感、副交感の両神経叢よりなり、この神経叢は Frankenhäuser 氏神経叢より供給されると述べ、Kronig¹⁶⁾ は子宮と卵管は拮抗的で、卵管の緊張は恐らく副交感神経興奮により高まり、副交感神経緊張時には、卵管角部に高度の絞扼性収縮を起すと述べている。また、Donner¹⁷⁾ は成熟期婦人の卵胞期新鮮卵管標本を用いて、Magnus-Kehlersche Kymographion により副交感神経遮断剤である Atropine ならびに Buscopan によつて卵管の瘻彎緩解作用は認められず、卵管緊張の上昇を来すと報告している。臨床的には、Kronig¹⁶⁾、倉智⁸⁾等が子宮卵管造影法時、いわゆる見かけ上の卵管閉鎖、すなわち機能的卵管閉鎖に対し、副交感神経遮断剤である Buscopan を用いて良好なる結果を

報告している。

しかしながら、最近武田¹⁸⁾は、ウサギ卵管の螢光顕微鏡写真より、Adrenaline (Adr) 性線維の螢光が特に峡部輪状筋にそつて観察され、また Choline 性線維を Choline エステラーゼ染色法によつてみたが、ほとんど発見出来なかつたとのべ、また、武田-中西¹⁹⁾によるとヒト摘出卵管について行なつた薬理学的実験結果も同様であつたと述べている。

これらの報告にみる如く、子宮及び卵管の機能状態は、自律神経系にて支配されていることは明らかであるが、一般にも不妊症と自律神経機能検査に関する報告は多数行なわれている。坂倉⁷⁾によると、交感、副交感神経共亢進32.8%、交感神経機能亢進32.8%、副交感神経機能亢進13.8%、正常13.8%と報告しており、小島²⁰⁾等は、薬物による自律神経機能検査によつて、不妊症患者全体の35.7%に副交感神経機能異常を認め、卵管疎通障害を有するものの内44.7%に副交感神経機能異常を認めている。かかる観点において、今回吾々はとくに子宮卵管機能と副交感神経系との関連を追究せんとした。

ラット摘出子宮を用いた、摘出子宮自動運動に対する副交感神経遮断剤の作用を観察したところ、Atropine、Buscopan は 10^{-4} g/ml の比較的大量投与でも、何等自動運動に対し影響を及ぼさなかつたが、Padrin は 10^{-4} g/ml 投与にて僅かな自動運動亢進作用を認めた。

子宮の自律神経分布については、古くより研究されていたが、1965年鈴木²¹⁾は日本産婦人科学会宿題報告において、家免ならびにヒト子宮の自律神経支配は、副交感神経のみならず交感神経支配も受けており、特に子宮頸部においては、交感ならびに副交感神経に支配されている事を組織化学的ならびに薬理学的に証明し、また自律神経薬に対する作用として子宮体部ならびに子宮角部にはほとんど作用がないことより、自律神経支配は存在するが子宮頸部より弱いと考えている。一方、佐久間²²⁾はラット摘出子宮において、子宮筋は Adrenaline (Adr) 及び Ach に対し拮抗的に反応すること、さらに Oxytocin の子宮に対する強直性の収縮が Adr. により緩和されることより、薬理学的な面から Adr. 作動性神経及び Choline 作動性神経の存在を示唆するものと思われると述べ、生理的な状態における子宮運動は植物神経系の支配を受けていると報告している。

吾々のラット摘出子宮自動運動に於ける副交感神経遮断剤の影響についてみても、Atropine、Buscopan は比較的大量投与でも、自動運動に対し影響を及ぼさず、また、Padrin にて僅かに自動運動の亢進が認められるところより、子宮体部には自律神経支配は僅かしか存在しないものとする。

次に *in vivo* におけるヒト卵管運動に対する副交感神経遮断剤 Atropine, Padrin の作用について検討した。

in vivo における卵管自動運動の研究は、古くは動物において“abdominal window”によつて行なわれていたが、近年においては、ヒト卵管運動を腹腔鏡、レントゲン学的、また開腹時に生理食塩水を満したポリエチレンチューブを卵管に挿入し、圧の変化により卵管の運動を持続的に記録¹⁰⁾している。吾々は、卵管筋の収縮時に発生する action current を pick up する目的で、卵管筋層内に微細電極をさし込んで action current を取り出し、持続的に卵管膨大部運動を記録した。

Rubin は卵管運動の観察に子宮卵管通気法を用い、卵管の収縮は30~40 mmHg であり、その頻度は1分間3~4回と報告しており、Blungo 等¹⁰⁾は *in vivo* に於けるヒト卵管運動において収縮の強さは1~2 mmHg、時に8~10 mmHg その頻度は20秒に1回と述べている。

われわれの実験では、正常卵管膨大部運動において、収縮の強さは200 μ V/cm において、大収縮波では1.0~1.5 cm であり、小収縮波では0.2~0.8 cm であった。収縮の周期性は規則正しく、大収縮波は20~21秒毎に現われ、その間に4~5秒毎に小収縮波が記録された。大収縮波についてみると Blungo の報告とほぼ一致した周期性をもっていることが認められた。

この収縮波に対する副交感神経遮断剤の影響を Atropine、ならびに Padrin を用いて観察した。*in vivo* におけるヒト卵管に対する自律神経薬に対する影響について、城²³⁾は、 10^{-6} g/ml ADR にて著しい亢進作用を、 10^{-5} g/ml Ach にて著明な緊張の上昇、運動の増加、振幅の縮小を認め10~8分にて旧態に復すと述べている。又、 10^{-5} g/ml Atropine を前処置した場合、 10^{-5} g/ml Ach にて促進作用はなかつたが、 10^{-5} g/ml Atropine のみでは緊張の低下、運動数の減少を報告し、卵管の自律神経支配は、子宮の自律神経支配と同等であると考えている。しかしながら、武田¹⁹⁾は前述の如く、ウサギおよびヒト卵管で ADR 性線維は認められるが、Choline 性線維の存在はほとんど認められず、卵管の収縮ならびに弛緩は交感神経の α 効果(収縮)と、 β 効果(弛緩)の両作用によると報告している。

われわれは、*in vivo* ヒト卵管において、Atropine ならびに Padrin についてその作用をみたが、これらの薬物によつて卵管運動の周期は全体的に不規則となり、小収縮波の周期が延長、あるいは消失するのを認めた。卵管の action current より発生したと考えられる大収

縮波、ならびに小収縮波についての詳細、または副交感神経遮断剤投与による小収縮波の周期の延長あるいは消失については今後なお一層の研究を要す。

以上、抗 Acetylcholine 作用および副交感神経遮断作用により平滑筋緩作用を有する Prifinium bromide (Padrin) を使用することにより、臨床的に卵管の疎通性を計らんとした。まず子宮卵管造影法を施行し、器質的障害を有するもの以外において、何等かの疎通障害を認めた症例に子宮卵管通気法を施行し、その結果、正常型、痙攣型、閉塞型を有する症例それぞれについて Padrin 投与の影響を観察した。投与例全体についてみると、正常型曲線を示した症例においては、疎通性を悪化さす傾向は認められず、痙攣型を示した症例においては、投与後疎通性の改善を見、正常型曲線に移行したものは68.4%、閉塞型を示した症例においては、66.7%の改善率を認めている。Padrin 投与前、子宮卵管通気曲線上に何等かの疎通障害を認めた28名について、投与後、何等かの改善を認めたものは67.9%であつた。

以上の如く、臨床的に子宮卵管通気法にて、卵管疎通性が改善される事実は、*in vivo* 卵管運動における小収縮波の延長あるいは消失が関与しているのではないかと思われる。

第6章 結 語

卵管疎通性と副交感神経遮断剤による疎通障害改善について、基礎的ならびに臨床的な検討と考察を試みた。

1) ラット摘出子宮自動運動に対し、Atropine、Buscopan は 10^{-4} g/ml の比較的大量投与にて影響を及ぼさなかつたが、Padrin においては同量にて自動運動亢進作用を認めた。

2) Atropine を1とした抗 Acetylcholin 作用は Buscopan 1/50, Padrin 1.5 であつた。

3) *in vivo* におけるヒト卵管膨大部運動の観察を試みた。

4) その結果、大収縮波ならびに小収縮波の存在を認め、大収縮波の周期は20~21秒、小収縮波の周期は4~5秒であり、収縮波の強さは、200 μ V/cm にて大収縮波1.0~1.5 cm、小収縮波0.2~0.8 cm であつた。

5) Atropine ならびに Padrin 投与の場合、大収縮波の周期が不規則となり、小収縮波は周期が延長あるいは消失するのを認めた。

6) 不妊患者31名に子宮卵管通気法を施行し、Padrin 投与による影響を検討した。

i) 投与前正常型を示したものに対しては、疎通性を悪化さす傾向は認められなかつた。

ii) 投与前痙攣型を示したものに対しては、68.4%

に疎通性の改善を認めた。

iii) 投与前閉塞型を示したものに対しては、66.7%の改善率をみた。

iv) 投与前疎通障害を示した28名全体よりみると67.9%に疎通性の改善を認めた。

参考文献

- 1) Rubin, I. C.: Rhythmic contractions and peristaltic movement in the intact human fallopian tube as determined by peruterine gas insufflation and the Kymograph. *Am. J. Obst. & Gynec.* 14: 557-572(1927).
- 2) Heuser, C.: Lipiodol in the diagnosis of pregnancy, *Lancet*, 2: 1111-1112(1925).
- 3) 西川潔・他: 第12回日本不妊学会総会シンポジウム(1967).
- 4) 大田尚司: 子宮卵管造影法に於ける圧曲線の解析と臨床的応用, 産婦進歩, 20: 249-270(1968).
- 5) 八木日出雄: 喇叭管通水法(Hydrotubation)不妊症診断法として応用する喇叭管疎通検査法, 近婦誌, 13: 604-614(1930).
- 6) Speck, G.: Phenolsulfophthalein as a test for the determination of tubal patency. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 55: 1048-1050(1984).
- 7) 坂倉啓夫: 不妊症の研究(第13回日本産婦人科学会総会宿題報告), 日産婦誌, 13: 625-643(1961).
- 8) 倉智敬一・他: 卵管の機能的閉鎖に就いて(子宮卵管造影術の再検討), 産と婦, 24: 510-513(1957).
- 9) 藤森速水・他: Radiotubation(アイソトープによる新しい卵管通過性検査法), 日独医報, 1: 249-261(1956).
- 10) Blango, Y. S. et al.: Human tubal motility in vivo, *Am. J. Obst. & Gynec.* 106: 79-86(1970).
- 11) 坂倉啓夫・他: 卵管閉鎖, 産と婦, 34: 265-270(1967).
- 12) 林基之: 不妊症の検査と診断, 産婦治療, 2: 18-38(1961).
- 13) 大沢辰治: 不妊症に於ける卵管疎通性に関する臨床的検索並に研究, 日不妊会誌, 4: 360-381(1959).
- 14) 福田透・他: 卵管性不妊に関する2~3の検討, 臨婦産, 18: 609-617(1964).
- 15) Dahl, W.: *Zeitschr. J. Geburtsh. u. Gynäk.*, 78: 539(1916). (松本敬明・他: 産婦治療, 10: 499-503(1965)より引用).
- 16) Kronig, O. J. G.: Der spasmolytische Effekt des vagotropen Ganglienblockers Buscopan auf tubenspasmen, *Zbl. f. Gynäk.*, 76: 1098-1103(1954).
- 17) Donner, H.: Die Wirkung des Buscopan auf Tube und Uterus. Ein Beitrag zur vegetativen Versorgung der Tube, *Zbl. f. Gynäk.*,

76: 894-897(1954).

- 18) 武田寛: 卵管の運動, 臨婦産, 23: 369-374(1969).
- 19) 武田・中西: 日平筋誌, 1, 42(1965)(武田寛: 臨婦産, 23: 369-374(1969)より引用).
- 20) 小島秋・他: 卵管疎通検査と自律神経機能検査の関係について, 日不妊会誌, 13: 42-49(1968).
- 21) 鈴村正勝: 子宮収縮に関する研究(第17回日本産科婦人科学会総会宿題報告(1965)).
- 22) 佐久間勇治・他: 子宮運動に関する実験研究 II. アドレナリン, アセチルコリンおよびオキシトシンがラットの摘出した子宮の運動性におよぼす影響について, 日不妊会誌, 13: 240-244(1968).
- 23) 城克彦: 諸種雌性動物の性器殊に卵管に就いての薬理学的研究, 第2篇 諸種雌性動物の性器殊に卵管の神経司室に就いて, 東京医大誌, 19: 129-147(1961).

Effect of Prifinium bromide (Padrin), a new antispasmodic, on the curve of uterotubal insufflation

Minoru Kojima, Kiyoshi Nishikawa
Shyu Osaki, Katsumi Morita
Fumio Ichikawa

Department of Obstetrics and Gynecology,
Osaka Medical College, Osaka, Japan

Hisashi Ohta
Yagi Hospital, Osaka, Japan

The authors have paid attention to autonomic nervous systems among factors involving tubal patency and functions, and investigated the influence of antispasmodics on uterus and fallopian tubes.

In this study it was noted, the strength ratio of anticholinergic action of Atropine: Hyoscine-N-butyl bromide and Prifinium bromide is 1:0.02 and 1.5 on isolated rat myometrium.

In the action current of human tubal ampulla motility in vivo, there are a large contractile pattern with frequency of 20-21 seconds and a small contractile pattern with frequency of 4-5 seconds: the amplitudes of the patterns are 1.0-1.5 cm and 0.2-0.8 cm, respectively, by 200 μ V/cm. By the administration of Atropine or Prifinium bromide, the large contractile pattern became irregular and the small contractile pattern was reduced in frequency or disappeared.

Thirty one sterile female patients were subjected to uterotubal insufflation to investigate the influence of intramuscularly administered Prifinium bromide.

1) Out of 19 patients who showed spastic pattern before administration of this drug, 13 were

normalized.

2) Out of 9 patients who showed obstruction pattern, 6 were normalized or changed to be spastic after administration.

3) Out of 28 patients with tubal patency dis-

turbance, 19 were improved (the rate of effectiveness, 67.9%). Out of 3 patients with normal patency before administration of this drug, no deterioration were observed.

睾丸、前立腺、血清酵素活性に対するホルモンの影響

I. Estradiol benzoate のラット睾丸、前立腺、血清 lactic dehydrogenase, alkaline phosphatase, leucine aminopeptidase, total acid phosphatase 活性および lactic dehydrogenase isoenzymes に対する影響

Effect of Sex Hormone on the Enzyme Level

I. Studies on the alteration of lactic dehydrogenase (LDH), alkaline phosphatase (ALP), leucine aminopeptidase (LAP) and acid phosphatase (TAP) activity and LDH isoenzymes in serum, prostate and testis of rats treated with estradiol benzoate

広島大学医学部泌尿器科学教室(主任: 仁平寛巳教授)

石部 知行

Tomoyuki ISHIBE

Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine, Hiroshima
(Director: Prof. H. Nihira)

女性ホルモン投与に伴う前立腺、睾丸および血清における LDH, LDH isoenzymes, ALP, LAP および TAP 活性の変動を組織レベルで検討する目的で、70日、100g 前後の Wistar 系ラット75匹を対照、estradiol benzoate (Eb) 1回0.01 mg 週3回、Eb 1回 0.03 mg 週3回筋注投与の3群に分ち、10週間にわたってその変動を追及し、次の成績を得た。

1. 体重は Eb 投与によつてやや発育が抑制されたが、前立腺および睾丸の比体重重量は著明に減少した。
2. Eb 投与により LDH 活性は前立腺では減少が、睾丸では増加がみられた。
3. Eb 投与により睾丸、前立腺および血清の何れも LDH-M 分画の減少と H 分画の増加がみられた。
4. ALP および LAP 活性に対する Eb の影響は少ない。
5. Eb 投与により血清中 TAP 活性が低下したが、睾丸における活性の変動は少なかった。

エストロゲンの大量投与によつて下垂体機能が抑制され、性腺刺激ホルモン分泌が減少する結果下垂体摘出の場合にみられると同様の変化が性腺、副性腺に起る(13)が、その投与量あるいは投与期間によつては Leydig cell tumor(2)や前立腺過形成(7)もみられる。このように雄性性腺および副性腺の機能が正常に保たれるためには、下垂体と同時に性ホルモンのバランスが重要であることは広く知られている(11)。

睾丸あるいは前立腺には数多くの酵素が含まれ、これらについても種々の面から検討されてきた(3, 8, 9)。これら臓器の異常ホルモン環境下における酵素活性の変

動を知る目的で、今回著者は女性ホルモン投与に伴うラット前立腺、睾丸および血清における2, 3の酵素活性の変動を組織レベルで経時的に検討したので、この結果を報告する。

実験法

実験材料としては生後70日齢、体重100g 前後の Wistar 系雄ラット75匹を次の3群に分つた。すなわち
第I群: 生塩水の筋注を行つた対照(25匹)
第II群: estradiol benzoate (オバホルモン, 帝臓)を1回0.01 mg, 1週3回筋注(25匹)

第Ⅲ群：同上1回0.03 mg, 1週3回宛筋注(25匹)がこれである。

これらの3群について2週毎に10週間にわたり5匹宛断頭瀕血致死せしめ、その直後前立腺および睪丸をとり出し、それぞれの比体重重量比を求めた後、冷凍磨砕、ついで4倍量の生塩水を加え、瀉血によつて得た血液とともに3,000 r.p.m. 20分間、2回の遠沈を行ない、得られた上清を検体として24時間以内につきの酵素活性を測定し終るようにした。

測定した酵素としては lactic dehydrogenase (LDH, Wroblewski unit/ml or g), alkaline and acid phosphatase (ALP および TAP, King-Armstrong unit/ml or g), leucine aminopeptidase (LAP, Goldberg-Rutenburg unit/ml or g) および LDH isoenzymes, % of LDH) である。なお動物の飼育条件とともに測定法の詳細は前報の通りである(5)。

成 績

I. 重量に対する影響 (Table 1)

オバホルモン (Eb) 投与によつて体重の増加が抑制されたが、投与量による差は明らかではなかつた。Eb 投与群では睪丸比体重重量比が4週以後著明に低下し、前立腺でも Eb 投与によりその比重量が低下し、第Ⅲ群では10週後対照の約1/3にも達した。

Table 1 Influence of estradiol benzoate upon weight of the body, testis & prostate

Treatment, wks.		2	4	6	8	10
Body Weight g	Group I	112.4	150.0	187.0	195.5	207.4
	Group II	116.8	154.5	179.4	180.0	168.1
	Group III	117.0	143.7	170.3	198.6	169.3
Testis X10 ² mg/g BW	Group I	1.24	1.20	1.06	1.02	0.96
	Group II	0.92	0.66	0.53	0.47	0.45
	Group III	0.98	0.69	0.40	0.35	0.32
Prostate X10mg/g BW	Group I	1.09	1.00	0.98	0.95	1.05
	Group II	0.84	0.81	0.72	0.67	0.45
	Group III	0.73	0.60	0.43	0.40	0.38

II. LDH 活性に対する影響 (Table 2)

睪丸 LDH 活性は何れも実験経過に伴つて増加の傾向にあつたが、第Ⅲ群ではその増加が著明であつた。これに対し前立腺では Eb 投与により活性が低下し、第Ⅲ群でこれが高度にみられた。血清では Eb 投与により活性がやや低下した。

III. LDH-M 分画に対する影響 (Table 3)

加齢に伴つて睪丸、前立腺の本分画は減少する傾向にあつたが、Eb 投与により投与量と関係なく活性の減少

Table 2 Influence of estradiol benzoate upon LDH activity

Treatment, wks.		2	4	6	8	10
Testis X10 ³ WU	Group I	2.28	3.78	4.18	5.14	5.26
	Group II	2.50	3.20	5.56	6.70	6.73
	Group III	2.70	2.83	6.77	7.30	8.96
Prostate X10 ³ WU	Group I	1.74	1.77	1.44	1.50	1.78
	Group II	1.77	1.78	0.99	0.80	0.85
	Group III	1.51	1.12	0.81	0.86	0.74
Serum X10 ² WU	Group I	6.14	4.79	4.90	5.36	6.15
	Group II	5.67	5.79	4.19	4.89	4.28
	Group III	3.98	4.17	4.24	5.40	5.12

Table 3 Influence of estradiol benzoate upon LDH-M fraction

Treatment, wks.		2	4	6	8	10
Testis %	Group I	13.8	12.8	11.3	10.5	9.4
	Group II	12.2	11.7	11.7	12.5	10.4
	Group III	11.0	12.0	11.8	13.9	10.3
Prostate %	Group I	82.5	85.1	82.6	81.7	75.3
	Group II	89.4	88.5	78.3	78.0	77.5
	Group III	83.4	83.0	81.7	79.8	76.3
Serum %	Group I	84.4	85.5	84.0	82.5	81.2
	Group II	86.5	87.1	85.6	83.5	79.3
	Group III	84.4	83.6	81.5	79.0	78.8

がやや抑制された。血清でも加齢に伴つて活性が低下する傾向を示したが、Eb 投与によつてこの傾向が促進された。

IV. LDH-H 分画に対する影響 (Table 4)

睪丸、前立腺および血清の何れも対照群は実験経過に伴つて増加の傾向を示した。第Ⅲ群で睪丸が減少したの

Table 4 Influence of estradiol benzoate upon LDH-H fraction

Treatment, wks.		2	4	6	8	10
Testis %	Group I	69.5	67.2	72.9	73.0	72.5
	Group II	71.0	74.1	73.3	71.0	75.5
	Group III	75.6	76.3	74.8	69.0	65.4
Prostate %	Group I	2.8	1.0	2.0	5.0	4.9
	Group II	1.9	1.7	7.7	8.5	10.0
	Group III	2.3	2.4	5.3	8.2	9.4
Serum %	Group I	6.3	6.2	6.8	7.0	9.4
	Group II	5.1	5.6	7.3	8.8	10.8
	Group III	6.6	7.0	7.8	9.4	11.4

に対し, 前立腺および血清では逆に Eb 投与によつて本分画が増加した。

V. LDH-III 分画に対する影響 (Table 5)

対照は睾丸, 前立腺および血清のいずれも実験の経過に伴う本分画の変動はなく, また Eb 投与によつてもバラツキは大きい, 対照との間に明らかな差を認めなかつた。

Table 5 Influence of estradiol benzoate upon LDH-III fraction

Treatment, wks.		2	4	6	8	10
Testis	Group I	16.7	20.0	15.8	16.5	18.1
	Group II	16.8	14.2	15.0	16.4	14.1
	Group III	13.4	11.7	13.4	17.1	24.3
Prostate	Group I	14.7	13.9	15.4	13.3	19.8
	Group II	8.7	9.8	14.0	13.5	12.5
	Group III	14.3	14.6	13.0	12.0	14.3
Serum	Group I	9.3	8.3	9.2	10.5	9.4
	Group II	8.4	7.3	7.1	7.7	9.9
	Group III	9.0	9.4	10.7	11.6	9.2

VI. ALP 活性に対する影響 (Table 6)

睾丸では対照, Eb 投与群の何れも実験経過に伴つてその活性が低下する傾向にあつたが, 第 II 群ではその割合が少なかつた。前立腺でも実験経過に伴つて同様活性の低下がみられたが, 第 II 群ではやはりその割合が少なかつた。血清では第 III 群で活性の増大がみられた。

Table 6 Influence of estradiol benzoate upon ALP activity

Treatment, wks.		2	4	6	8	10
Testis	Group I	1.10	1.15	0.73	0.74	0.75
	Group II	1.01	0.91	1.17	1.02	0.92
	Group III	1.14	1.10	0.99	0.73	0.67
Prostate	Group I	14.0	1.18	0.93	0.74	0.67
	Group II	0.75	0.77	0.84	0.87	0.90
	Group III	0.96	0.95	0.81	0.83	0.85
Serum	Group I	5.53	4.33	4.00	4.72	4.40
	Group II	3.48	3.40	4.28	4.45	4.67
	Group III	4.70	4.16	5.78	5.60	6.50

VII. LAP 活性に対する影響 (Table 7)

睾丸, 前立腺および血清のいずれも実験経過に伴つて第 I および II 群では明らかな変動がみられなかつたのに対し, 第 III 群では活性が増大する傾向を示した。

VIII. TAP 活性に対する影響 (Table 8)

睾丸, 前立腺のいずれも対照を含む 3 群間に実験経過

Table 7 Influence of estradiol benzoate upon LAP activity

Treatment, wks.		2	4	6	8	10
Testis	Group I	3.97	3.04	3.78	4.60	3.96
	Group II	2.37	2.64	3.72	4.77	3.90
	Group III	3.83	3.30	4.38	4.98	5.40
Prostate	Group I	1.97	2.86	1.62	1.50	1.46
	Group II	2.32	3.40	3.59	3.40	3.75
	Group III	2.83	3.47	3.65	4.06	4.13
Serum	Group I	4.23	4.05	4.36	4.97	4.82
	Group II	3.64	3.97	4.70	5.80	5.27
	Group III	3.28	3.60	4.66	4.57	5.18

Table 8 Influence of estradiol benzoate upon TAP activity

Treatment, wks.		2	4	6	8	10
Testis	Group I	0.68	0.65	0.71	0.66	0.71
	Group II	0.51	0.49	0.40	0.72	0.69
	Group III	0.46	0.61	0.52	0.75	0.82
Prostate	Group I	0.22	0.28	0.26	0.32	0.25
	Group II	0.29	0.28	0.27	0.24	0.21
	Group III	0.29	0.28	0.25	0.21	0.22
Serum	Group I	1.25	1.42	1.34	1.07	1.20
	Group II	1.11	1.16	1.03	1.10	0.92
	Group III	0.57	0.59	0.60	0.72	0.68

に伴う活性の変動に差を認めなかつたが, 血清では第 III 群が他の実験群に比し低い活性を示した。

考 按

内分泌系に及ぼす Eb の影響としては下垂体性性腺刺激ホルモン分泌の抑制と同時に男性ホルモンに対する拮抗が推定され(11), 前立腺, 睾丸など男性ホルモンに主として支配されている臓器の比体重重量の減少が知られてきた(6)が, 今回もこのことを支持する成績が得られ, 投与量とその減少とが平行した。

睾丸 LDH 活性に対する性ホルモンの作用は特異的で, 常用量ではまず性ホルモンによつて影響されることはないといわれてきた(4, 11). この事実は今回の実験でも第 II 群, すなわち臨床上用いられる量では対照と大体同様の態度を示していたことから支持されたが, 大量の Eb を投与した場合 LDH 活性の増大がみられ, このことは投与量によつては性ホルモン産生に直接関係しない酵素でも直接, 間接に影響をうけるものであることを示すものである。また Eb 投与により前立腺の LDH 活性が低下したが, このことは男性ホルモンによつてその

活性が増大するとして報告(4)と一致する成績で、この点からみれば Eb の酵素に対する作用は間接的であるといえるかもしれない。

LDH isoenzymes pattern に対する性ホルモンの影響については、男性ホルモン投与によつて LDH 活性の増大とともに M 型の占める割合の増大することが知られている(4)。今回の実験ではこれと逆の成績、すなわち M 型の占める割合の低下が期待できるわけであるが、このような傾向は明らかではなく、なお性ホルモンの LDH isoenzymes pattern に対する影響には問題のあることが知られた。

Eb 投与に伴つて睪丸 ALP 活性が増大するといわれるが(10)、今回の結果からは対照に比し、Eb 投与群でその活性低下が少ないというだけで、積極的に増大するという事実は証明できなかった。前立腺においても Eb 投与によつてその活性が増大し、これが性機能の低下につながるといわれている(6)。しかし精子形成と睪丸 ALP 活性との間に直接の関係はないとするものもあり(13)、前立腺内 ALP 活性についても Eb 投与によつて変化をきたさない(1, 12)とも、また減少する(6)ともいわれてきた。しかし今回の成績でみる限り対照に比しやや高い活性を示すとともに、実験の経過に伴つて活性が低下したことは、投与量とともに期間が重要な因子であることを示している。

性腺内 LAP 活性に対する Eb の影響を検討したものは少ないが、前立腺では腺上皮の量と関係する(12)ことから、Eb 投与によつて活性の低下が期待されることであるが、今回の成績でみる限り実験経過に伴う LAP 活性は實際上用いられる Eb 量では殆んど変化を示さず、LAP も Eb によつて影響されることの少ない酵素であることが知られた。

Eb 投与によら睪丸内 TAP 活性の低下することが知られ(10)、著者ら(6, 9)も前立腺でその活性が低下することを明らかにしてきた。しかし今回の組織レベルでの検討では睪丸、前立腺のいずれもその活性に変動がなく、このことはラットという動物を対象に選んだため(11)であるとも、また測定法に原因がある(3)とも考えられる。しかしながら血清ではその活性が低下しており、単位重量当りの TAP 活性は変らなくても、これら臓器での TAP 産生が Eb によつて抑制された結果であるとも考えられ、血清中前立腺性 TAP 活性の低下が強くみられたこともこれを支持するものであろう。しかしこのような成績も動物種、年齢、性ホルモンの種類、投与方法、投与量といったことに強く影響されることも注目すべきである(1)。

結 語

70日齢、100g前後の Wistar 系ラット75匹を対照(生塩水のみ)、Eb 1回0.01 mg 週3回、Eb 1回0.03 mg 週3回筋注投与の3群に分ち、10週間にわたつて隔週に血清、睪丸および前立腺の LDH, LDH isoenzymes, ALP, LAP および TAP 活性に対する Eb の影響を組織レベルで検討し次の成績を得た。

1. 体重は Eb 投与によつてやや発育が抑制されたが、前立腺および睪丸の比体重重量は著明に減少した。
2. Eb 投与により LDH 活性は前立腺では減少が、睪丸では増加がみられた。
3. Eb 投与により睪丸、前立腺および血清の何れも LDH-M 分画の減少と H 分画の増加がみられた。
4. ALP および LAP 活性に対する Eb の影響は少ない。
5. Eb 投与により血清中 TAP 活性が低下したが、睪丸における活性の変動は少なかった。

終わるにあたり恩師仁平寛巳教授の御指導、御校閲を感謝します。なお本稿の要旨は第13回日本不妊学会総会において発表した。

文 献

- 1) Bialy, G. and Pincus, G.: *Endocrinology*, 81: 1125(1967).
- 2) Bonser, G. M. and Robson, J. M.: *J. Path. Bact.*, 51: 9(1940).
- 3) Brandes, D.: *Int. Rev. Cytol.*, 20: 207(1966).
- 4) Goodfriend, T. L. and Kaplan, N. O.: *J. Biol. Chem.*, 239: 130(1964).
- 5) Ishibe, T. and Nihira, H.: *Jap. J. Fertil. Steril.*, 14: 282(1969).
- 6) Kato, T., Ishibe, T., Hirayama, M., Fukushima, M., Takenaka, I. and Kazuta, M.: *Endocrinol. Japon.*, 12: 1(1965).
- 7) Lipschütz, A.: *Münch. Med. Wschr.*, 97: 1007(1955).
- 8) Mann, T.: *The biochemistry of semen and of the male reproductive tract.* John Wiley & Sons Inc., New York (1964).
- 9) Price, D. and Williams-Ashman, H. G.: in Young, W. C. (ed.), *Sex and internal secretions*, vol. 1., Williams and Wilkins Co., Baltimore (1961).
- 10) Sakatoku, J. and Miura, I.: *Acta Sch. Med. Univ. Kyoto*, 34: 195(1957).
- 11) Samuels, L. T.: *Coll. on Endocrinology*, vol. 16., Ciba Found., Churchill, London (1967).
- 12) Udeh, F. N.: *Invest. Urol.*, 3: 413(1966).

- 13) Yoshimura, K. : Osaka Daigaku Igaku Zasshi, 11 : 2249 (1959).

Effect of Sex Hormone on the Enzyme Level

I. Studies on the alteration of lactic dehydrogenase (LDH), alkaline phosphatase (ALP), leucine aminopeptidase (LAP) and acid phosphatase (TAP) activity and LDH isoenzymes in serum, prostate and testis of rats treated with estradiol benzoate

Tomoyuki Ishibe

Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine
(Director : Prof. H. Nihira)

Seventy-five Wistar strain male rats, 70 days old and weighing 100 g or so, were divided into 3 groups; control fed on saline only and 2 other receiving 0.01 mg and 0.03 mg of estradiol benzoate (Eb, Ovahormon, Teikoku Zoki, Tokyo),

respectively, subcutaneously three times a week. Studies were made on these groups of animals at a tissue level for the effects of Eb on the activity of LDH, ALP, LAP and TAP and LDH isoenzymes in the serum and tissue homogenate of the prostate and testis at 2 week intervals over a 10 week period. The results obtained are summarized as follows.

1. The body weight gain was slightly inhibited and the ratio of the weight of the prostate and testis to body weight were remarkably decreased on the Eb medication.

2. With the administration of Eb, the LDH activity in the prostate was found to decrease, while the activity in the testis was increased.

3. As for LDH isoenzymes, LDH M fraction in the testis, prostate and serum was reduced and LDH-H fraction was increased on the Ed administration.

4. The ALP and LAP activity in the serum, prostate and testis were shown no definite changes by the Eb medication.

5. With medication of Eb, the TAP activity in the serum was decreased, but no definite changes were observed in the testis and prostate.

睾丸, 前立腺, 血清酵素活性に対するホルモンの影響

II. Testosterone propionate のラット睾丸, 前立腺および血清 lactic dehydrogenase, alkaline phosphatase, leucine aminopeptidase, total acid phosphatase 活性および lactic dehydrogenase isoenzymes に対する影響

Effect of Sex Hormone on the Enzyme Level

II. Studies on the alteration of lactic dehydrogenase, alkaline phosphatase, leucine aminopeptidase and acid phosphatase activity and lactic dehydrogenase isoenzymes in serum, prostate and testis of rats treated with testosterone propionate

広島大学医学部泌尿器科学教室(主任: 仁平寛巳教授)

石 部 知 行

Tomoyuki ISHIBE

Department of Urology, Hiroshima University School of
Medicine (Director: Prof. H. Nihira)

70日齢100g前後の Wistar 系ラット75匹を用い, 睾丸, 前立腺および血清における LDH, LDH isoenzymes, ALP, LAP および TAP 活性に対する testosterone propionate (Tp) の影響を組織レベルで検討し, 次の成績を得た.

1. 前立腺比体重重量は Tp の投与量に応じて増大したが, 睾丸比体重重量, 体重に対する影響は少なかった.
2. Tp 投与によあ睾丸, 前立腺における LDH 活性ならびに LDH-M 分画の増加がみられた.
3. 前立腺内 ALP, LAP および TAP 活性は Tp 投与により増大したが, 睾丸, 血清におけるこれらの酵素活性のはつきりした変動はみられなかった.

睾丸および前立腺が性ホルモンによつて直接的にも, また間接的にも支配をうけていることは広く知られているところで, 実際にはこれらが相互に作用しあつており, その単独の作用を知ることは困難である.

睾丸, 前立腺あるいは血清には数多くの酵素が含まれ, これらの酵素活性がそれぞれの機能示標として用いられている(3, 7, 11). 今回著者らはラットを用い前立腺, 睾丸および血清における2, 3の酵素活性の男性ホルモン投与に伴う変動を経時的に検討したので, その成績を報告する.

実験法

実験材料としては生後70日齢, 体重100g前後の

Wistar 系雄ラット75匹を次の3群に分け,

第I群: 生塩水のみを0.2ml 宛週3回筋注した対照(25匹)

第II群: testosterone propionate (Tp, エナホルモン懸濁液, 帝臓) 1回に0.25 mg を週3回筋注(25匹)

第III群: Tp 1回に0.75 mg を週3回筋注(25匹)

これらの3群について2週毎10週間にわたつて5匹宛断頭瀉血致死せしめ, その直後前立腺, 睾丸をとりだし, それぞれの比体重重量を求めた後, 冷凍磨砕, ついで4倍量の生塩水を加え, 瀉血によつて得た血液とともに3,000 r.p.m. 20分間, 2回の遠沈を行ない, 得られた上清を検体としてつぎに示す項目について24時間以内に測定を終るようにした.

測定した酵素示標としては lactic dehydrogenase (LDH, Wroblewski unit/ml or g), alkaline and acid phosphatase (ALP, and TAP, King-Armstrong unit/ml or g), leucine aminopeptidase (LAP, Goldberg-Rutenburg unit/ml or g) および LDH isoenzymes である。これらの手技の詳細ならびに動物の飼育条件は前後の通りである(5)。

成績

(1) 重量に対する影響 (Table 1)

成長発育に対する Tp の影響はなく, また睾丸比体重重量も影響をうけなかった。一方前立腺は Tp 投与によってその比体重重量が著明に増大し, この増加は投与量に比例した。

Table 1 Influence of testosterone propionate upon weight of the body, testis & prostate

Treatment, wks.		2	4	6	8	10
Body weight g	Group I	112.4	150.0	187.0	195.5	207.4
	Group II	125.0	153.4	198.2	243.0	212.3
	Group III	125.1	125.0	180.4	233.8	188.7
Testis X10mg/g BW	Group I	1.24	1.20	1.06	1.02	0.96
	Group II	1.08	1.04	1.00	0.95	0.91
	Group III	1.12	1.09	1.02	0.97	0.94
Prostate X10mg/g BW	Group I	1.09	1.00	0.98	0.95	1.05
	Group II	1.25	1.40	1.73	2.04	2.46
	Group III	1.32	1.88	2.30	2.85	3.20

(2) LDH 活性に対する影響 (Table 2)

睾丸 LDH 活性は Tp 投与により増加し, 同様の傾向は前立腺にもみられた。しかし血清の LDH 活性は一定の変化を示さなかった。

Table 2 Influence of testosterone propionate upon LDH activity

Treatment, wks.		2	4	6	8	10
Testis X10 ⁵ WU	Group I	2.28	3.78	4.18	5.14	5.26
	Group II	2.93	3.00	6.05	7.18	7.43
	Group III	2.82	2.98	6.36	10.17	11.84
Prostate X10 ⁵ WU	Group I	1.74	1.77	1.44	1.50	1.78
	Group II	1.43	2.17	2.22	2.46	2.70
	Group III	1.74	2.36	2.00	2.28	2.46
Serum X10 ⁵ WU	Group I	6.14	4.79	4.90	5.36	6.15
	Group II	5.98	5.43	4.84	5.17	5.20
	Group III	5.08	5.52	6.80	6.75	6.89

(3) LDH-M 分画に対する影響 (Table 3)

第II群では睾丸のM分画が増加したが, 大量の Tp を

Table 3 Influence of testosterone propionate upon LDH-M fraction

Treatment, wks.		2	4	6	8	10
Testis %	Group I	13.8	12.8	11.3	10.5	9.4
	Group II	11.4	12.6	11.6	12.4	13.3
	Group III	10.8	12.5	9.7	10.2	9.1
Prostate %	Group I	82.5	85.1	82.6	81.7	75.3
	Group II	89.8	90.3	88.0	86.5	86.0
	Group III	92.3	93.8	91.9	90.5	90.4
Serum %	Group I	84.4	85.5	84.0	82.5	81.2
	Group II	84.5	78.5	77.8	73.7	72.1
	Group III	83.3	82.2	84.5	80.0	79.3

投与した第III群では対照と大体同様の変動を示した。一方前立腺では Tp 投与によってこの分画の増加がみられ, 投与量と比例した。血清では逆にこの分画が Tp 投与によって減少する傾向を示した。

(4) LDH-H 分画に対する影響 (Table 4)

睾丸では Tp 投与に伴って本分画に一定の変動はみられなかったが, 前立腺ではこの分画が Tp 投与により減少し, 逆に血清ではこの分画が増加した。

Table 4 Influence of testosterone propionate upon LDH-H fraction

Treatment, wks.		2	4	6	8	10
Testis %	Group I	69.5	67.2	72.9	73.0	72.5
	Group II	72.5	69.5	72.5	71.9	68.8
	Group III	73.4	72.6	77.3	76.4	77.4
Prostate %	Group I	2.8	1.0	2.0	5.0	4.9
	Group II	1.6	1.8	4.0	3.6	3.8
	Group III	1.0	0.8	1.8	2.0	1.5
Serum %	Group I	6.0	6.2	6.8	7.0	9.4
	Group II	7.5	8.0	7.6	11.2	11.0
	Group III	8.1	8.5	6.9	9.3	9.4

(5) LDH-III分画に対する影響 (Table 5)

睾丸では Tp 投与によりその占める割合がやや減少し, 前立腺でも同様減少した。これに対し血清ではその増加がみられた。

(6) ALP 活性に対する影響 (Table 6)

前立腺では Tp 投与によりその活性が増大し, 血清では逆にやや減少した。しかし睾丸 ALP 活性に対する Tp の影響はみられなかった。

(7) LAP 活性に対する影響 (Table 7)

第II群で前立腺の LAP 活性が増加したが, 睾丸, 血清では Tp 投与に伴う一定の変動はなかった。

Table 5 Influence of testosterone propionate upon LDH-III fraction

Treatment, wks.		2	4	6	8	10
Testis	Group I	16.7	20.0	15.8	16.5	18.1
	Group II	16.1	17.9	15.9	15.7	17.9
	Group III	15.8	14.9	13.0	13.4	13.5
Prostate	Group I	14.7	13.9	15.4	13.3	13.8
	Group II	8.6	7.9	8.0	9.9	10.2
	Group III	6.7	5.4	6.3	7.5	8.1
Serum	Group I	9.3	8.3	9.2	10.5	9.4
	Group II	8.0	13.5	14.6	15.1	16.9
	Group III	8.6	9.3	8.6	10.7	11.7

Table 6 Influence of testosterone propionate upon ALP activity

Treatment, wks.		2	4	6	8	10
Testis	Group I	1.10	1.15	0.73	0.74	0.75
	Group II	1.31	1.04	1.12	0.85	0.82
	Group III	1.12	0.90	0.80	0.83	0.83
Prostate	Group I	1.40	1.18	0.93	0.74	0.68
	Group II	0.97	1.02	1.48	1.65	1.77
	Group III	0.96	1.18	1.44	1.70	1.79
Serum	Group I	5.53	4.33	4.00	4.72	4.40
	Group II	5.49	5.37	5.59	5.10	4.80
	Group III	5.80	4.00	4.98	2.92	2.97

Table 7 Influence of testosterone propionate upon LAP activity

Treatment, wks.		2	4	6	8	10
Testis	Group I	3.97	3.04	3.78	4.60	3.96
	Group II	2.80	3.18	4.02	4.22	3.63
	Group III	3.10	3.11	3.84	4.38	4.60
Prostate	Group I	1.97	2.86	1.62	1.50	1.46
	Group II	2.37	3.90	4.20	4.71	4.57
	Group III	1.88	2.40	2.09	2.08	2.00
Serum	Group I	4.23	4.05	4.36	4.97	4.82
	Group II	3.20	3.39	3.55	3.80	3.80
	Group III	4.18	3.80	5.53	4.00	5.67

(8) TAP 活性に対する影響 (Table 8)

辜丸, 前立腺のいずれも Tp 投与によりやや活性が増大するものごとくであつたが, 明らかではない。また血清でも一定の変動を示さなかつた。

Table 8 Influence of testosterone propionate upon TAP activity

Treatment, wks.		2	4	6	8	10
Testis	Group I	0.68	0.65	0.71	0.66	0.71
	Group II	0.76	0.68	0.52	0.67	0.90
	Group III	0.47	0.59	0.77	0.81	1.20
Prostate	Group I	0.22	0.28	0.26	0.32	0.25
	Group II	0.20	0.29	0.50	0.57	0.71
	Group III	0.26	0.27	0.28	0.38	0.42
Serum	Group I	1.25	1.42	1.34	1.07	1.20
	Group II	1.39	1.22	1.19	1.27	1.20
	Group III	0.92	1.08	1.06	1.05	1.12

考 按

男性ホルモンの辜丸, 前立腺に対する影響に関してはその投与量によつて促進的にも, 抑制的にも働くことが知られ, 抑制は主として下垂体性性腺刺激ホルモン分泌が feed back 機構により抑制されることによると解されているが, 逆に下垂体摘出動物では Tp 投与によりこれら性腺, 副性腺の機能が保持されるようになることも事実である(9, 21)。またこの際辜丸, 前立腺にみられる酵素活性の変動を示標として, これら臓器の機能が推定されてきた。今回の成績でも辜丸重量には大きな変動を Tp 投与が与えなかつたのに対し, 同じような性ホルモンの target organ である前立腺では明らかに比体重重量の増加をみとめたことは, Tp に対するこれら臓器の反応が一樣でないことを示すもので, 先人の成績(2, 14)と一致する。

ラット辜丸 LDH 活性は50日齢より130日齢までは殆んど活性に変化を来さないとする成績(16)に反し, 今回の実験では少ないながら活性の増大があり, 実験条件の違いがその原因と考えられた。また女性ホルモンによつてラット辜丸内 LDH 活性に変動がみられないとの報告(16)に反し, Tp 投与によつて辜丸および前立腺の何れでも LDH 活性の増大がみられたが, これは女性ホルモン投与によつて LDH 活性が低下するとした成績(14), あるいは Tp 投与によりラット前立腺 LDH 活性が増大するとした成績(4)に一致するものである。

LDH にはM型とH型の2つの subunit があり, それぞれの生活条件に適応してその比が変動するもので, 一般には LDH 活性の増減に際してこの両者が同様に変動することが多い。今回の実験では Tp 投与によつて前立腺内M分画の増加と H分画の低下がみられたことは, Goodfriend and Kaplan(4)の成績と一致するもので, 女性ホルモン投与によつてヒト前立腺では嫌気性解糖が

亢進するとして成績(8)に反した。一方辜丸ではこのような Tp 投与に伴う分画比の変動はなく、同様な割合で変動し、ラット辜丸呼吸商が Tp 投与によつてやや抑制されるという成績(18)に反した。これらの事実は動物種にもとづく差と同時に、実験条件の設定にも問題があること(2, 14)を示すものである。

辜丸内 ALP 活性は下垂体摘出あるいは副腎摘出によつてほとんど変化することはないといわれている(7, 20)が、今回も Tp 投与に伴う活性の変動はみられなかった。このことは性腺機能に対する ALP 活性の意義は本酵素が組織エネルギー代謝に関係するとしても(13)、性ホルモンによる直接、間接の影響の少ないことを示すものである。一方ラット前立腺内 ALP 活性は高く(7)、また今回の検討でも Tp 投与によりわづかながらその活性の増加があり、去勢により低下し、男性ホルモンによつて増大するとして成績(2, 10, 11, 15)に一致した。この際血中 ALP 活性の増大がなかったことは外分泌の増加が期待できる成績で、ヒト精漿内 ALP 活性が男性ホルモン投与により増加するとして成績(6)に一致する。

LAP を性腺で検討したものは少ないが、前立腺には多く含まれ(19)、また前立腺機能の指標として用いる可能性も推定されている(6)。今回の成績も前立腺内 LAP 活性に対し、前立腺重量の増加とともに Tp が促進的に作用すると考えられた。

ラット前立腺内酸フォスファターゼは去勢によつて低下し、Tp で増加する(15)といわれてきたが、今回の実験では辜丸とともに一定の変化なく、これは実験条件の違い(2, 14)にもとづくものと考えられ、今後の検討が必要である。

結 語

70日齢 100g 前後の Wistar 系雄ラット 75 匹を対照(生塩水のみ)、Tp 0.25 mg および Tp 0.75 mg をそれぞれ週 3 回筋注投与する 3 群に分け、10週間にわたつて隔週に血清、辜丸、前立腺の LDH, LDH isoenzymes, ALP, LAP および TAP 活性に対する Tp の影響を組織レベルで検討し、次の成績を得た。

(1) 前立腺比体重量は Tp の投与量に比例して増加したが、体重、辜丸比体重重量に対する影響は明らかではなかった。

(2) 辜丸および前立腺の LDH 活性は Tp 投与により増加し、同時に LDH-M 分画の増大と H 分画の減少がみられた。逆に血清では M 分画の減少と H 分画の増加がみられた。

(3) 前立腺 ALP, LAP, TAP 活性は Tp 投与に

より増大し、辜丸 TAP でも増大がみられた。しかし辜丸 ALP, LAP また血清 ALP, LAP, TAP に対する Tp の影響は明らかではなかった。

(終わるにあたり 恩師仁平寛巳教授の御指導、御校閲を感誌します。なお本稿の要旨は第13回日本不妊学会総会において発表した。)

文 献

- 1) Abul-Fadl, M. A. and King, E. J.: *Biochem. J.*, 45: 51 (1949).
- 2) Bialy, G. and Pincus, G.: *Endocrinology*, 81: 1125 (1967).
- 3) Brandes, D.: *Int. Rev. Cytol.*, 20: 207 (1966).
- 4) Goodfriend, T. L. and Kaplan, N. O.: *J. Biol. Chem.*, 239: 130 (1964).
- 5) Ishibe, T. and Nihira, H.: *Jap. J. Fertil. Steril.*, 14: 282 (1969).
- 6) Ishibe, T.: Unpublished data
- 7) Mann, T.: *The biochemistry of semen and of the male reproductive tract.* John Wiley & Sons Inc., New York (1964).
- 8) McDonald, D. F. and Latta, M. J.: *Endocrinology*, 59: 159 (1956).
- 9) Moore, C. R. and Price, D.: *Endocrinology*, 21: 313 (1937).
- 10) Porter, J. C. and Melampy, R. M.: *Endocrinology*, 51: 412 (1952).
- 11) Price, D. and Williams-Ashman, H. G.: in Young, W. C. (ed.), *Sex and internal secretions.* vol. 1., Williams and Wilkins Co., Baltimore (1961).
- 12) Rosenkrantz, H. and Mason, M. M.: *Cancer Chemother. Rep.*, 20: 33 (1962).
- 13) Sakatoku, J. and Miura, I.: *Acta Sch. Med. Univ. Kyoto*, 34: 195 (1957).
- 14) Samuels, L. T.: *Col. on Endocrinology.* vol. 16., Ciba Found., Churchill, London (1967).
- 15) Stafford, R. D., Rubinstein, I. N. and Meyer, R. K.: *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 71: 353 (1949).
- 16) Suzuki, Z.: *Naibumpi no Tsudoi*, vol. 18., Kyoto Isho, Tokyo (1956).
- 17) Takemura, H.: *Osaka Daigaku Igaku Zasshi*, 9: 1077 (1957).
- 18) Teppermann, J., Teppermann, H. M. and Dick, H. J.: *Endocrinology*, 45: 491 (1941).
- 19) Udeh, F. N.: *Invest. Urol.*, 3: 413 (1966).
- 20) Yoshimura, K.: *Osaka Daigaku Igaku Zasshi*, 11: 2449 (1959).
- 21) Zahler, H.: *Virchows Arch. Path. Anat.*, 312: 138 (1944).

Effect of Sex Hormone on the Enzyme Level

II. Studies on the alteration of lactic dehydrogenase (LDH), alkaline phosphatase (ALP), leucine aminopeptidase (LAP) and acid phosphatase (TAP) activity and LDH isoenzymes in serum, prostate and testis of rats treated with testosterone propionate

Tomoyuki Ishibe

Department of Urology, Hiroshima
University School of Medicine
(Director: Prof. H. Nihira)

Seventy-five Wistar strain male rats, 70 days old and weighing 100 g or so, were divided into 3 groups; control fed on saline only and 2 other receiving 0.25 mg and 0.75 mg of testosterone propionate (Tp, Enarmon, Teikoku Zoki, Tokyo), respectively, subcutaneously three times a week. Studies were made on these groups of animals at a

tissue level for the effects of Tp on the activity of LDH, ALP, LAP and TAP and LDH isoenzymes in the serum and tissue homogenate of the prostate and testis at 2 week intervals over a 10 week period. The results obtained are summarized as follows.

1. With administration of Tp, the ratio of the weight of the prostate to the body weight was proportionally increased associated with the dosage, but no definite changes were observed in the weight gain and ratio of the weight of the testis to the body weight.

2. The LDH activity in the prostate and testis were found to increase by Tp medication.

3. LDH-H fraction in the testis and prostate was reduced and LDH-M fraction increased on Tp administration, while LDH-M fraction in the serum was found to decrease and LDH-H fraction was increased.

4. With medication of Tp, ALP, ALP, LAP and TAP activity in the prostate were increased, but ALP, LAP activity in the testis and ALP, LAP and TAP activity in the serum were slightly affected.

子宮角部凝固手術の改良点

Improvement of Uterine Cornual Coagulation Technique

石川 文夫

Fumio ISHIKAWA

実験の初期には円錐形電極を使用し、次に円周形から楕円形電極と、次第に広く子宮角部を凝固するにつれて成績はよくなり、子宮角部の一定領域を隔離するように凝固して初めて明らかな癒着がみられた。すなわち、癒着を効果的に形成するために凝固すべき部位は今まで伝統的に考えられた卵管開口部を含む、狭く深い卵管間質部ではなく、開口部を含む子宮角部の前壁と後壁であった。従つて、子宮角部凝固手術の主要な改良点はその目標とする凝固部位が変わつたことであろうと思う。

以上、子宮角部の癒着は同部の上皮並びに上皮下組織の一部を凝固によつて壊死、脱落せしめ、その下部に生じた肉芽組織面の接触を必要とする。その接触面の広さを一定程度に、一様に壊死に陥らせるためには電極、電流、温度とその時間などにどのような条件が必要かを検討した。

緒 言

高周波電流の凝固により子宮角部に明らかな癒着を形成する方法を検討した。

1. 使用器具、方法及び考按

すでに日本不妊学会第12回総会、第41回は産婦学会関東地方総会などで報告した通り、子宮角の凝固手術を通称 parabola 型の曲線状電極で、あらかじめ子宮腔長別に定めた凝固標準の時間と電流と温度で行なつた。

その結果を大きく成功例と不成功例の2つの典型に分けて考えると、電極を子宮角に接触して一定標準で子宮底が収縮する位に焼いても、写真(第1)の1、2のように卵管が閉鎖できない症例と、極く稀であるが3、4のように子宮角陰影が切り取られたような癒着を示す症例があり、4例の凝固数値はほとんど同じであるからその結果の差異は凝固経過が原因ではないかと思われたので、従来の凝固標準時間の他に100°Cになるまでの時間と火花放電が開始するまでの時間を併せ記録して加熱の経過と子宮角の癒着との関係を比較検討した。

また、フルオロスコープのミラーを通じて子宮角の凝固経過を透視すると、人血清の沸点120°Cに近い煮沸液が火花放電開始によつて造影剤を子宮軸の方向へ急激に、或いは緩徐に排除するのがみられるが、煮沸液の放散が少ないと思われた凝固例の中に子宮角部の陰影の欠損を示す症例がみられたので、放散を少なくするために

写真(第2)のような導子頭部の横幅を5.5 mm 位とした電極を使用した。

その結果、加熱が子宮角部に限局されるためか100°Cになるまでの時間と火花放電開始時間は早くなり、子宮腔長別の凝固標準時間に占むる火花放電が継続する時間の割合は従来の導子を使用した際の時間よりも長くなつた。

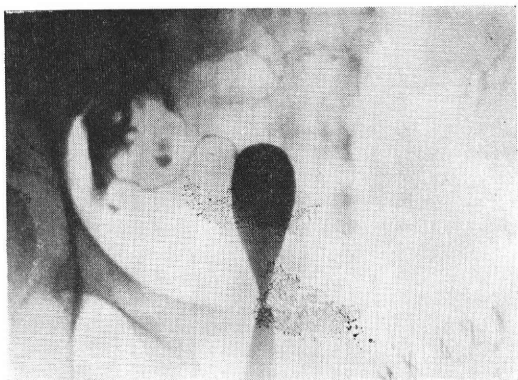
成 績

昨年(1969)の資料34例(表第3)について定型的に子宮角の癒着を示した第1群の19例と、単に子宮角が丸くなつた第2群の15例について、片側子宮角の凝固平均時間の100°Cの時間と火花開始時間と子宮腔長別標準時間を比較すると、第1群は2群より各々早く、1群の火花継続時間は2群より長かつた。

すなわち、子宮角を新しい導子で、所定の電流と時間と温度で、火花継続時間の割合を長く凝固すれば癒着は形成できるが、火花時間の割合が短かければ必しも定型的癒着の影像是みられないようであつた。

写真(第4)の1、2、3、4は術前、術中、術直後及び約3カ月後の影像で、写真1は4のようにいわゆる定型的癒着を示した。

写真(第5)は前例同様に略々月経後の凝固例であり、(第6)は人工流産後の凝固例で、処置後の第3月経後の定型的影像是である。



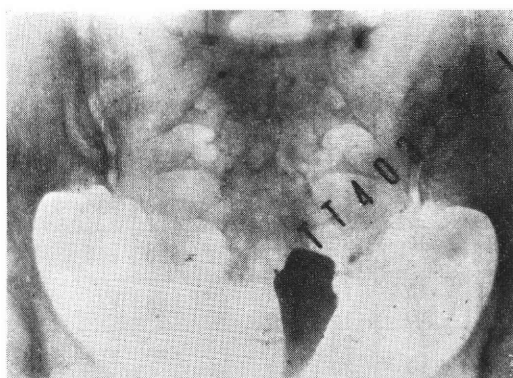
1

R 8 cm 50 s 510 mA 110°C
L 8 cm



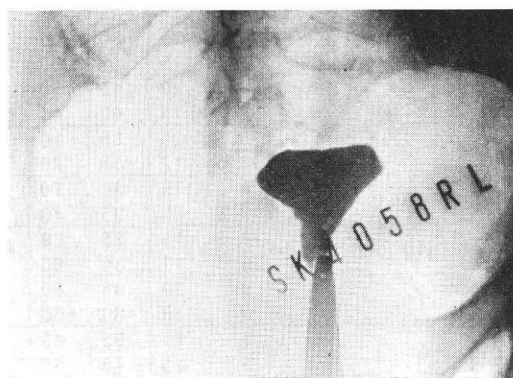
2

R 8 cm 50 s 510 mA 110°C
L 8 cm



3

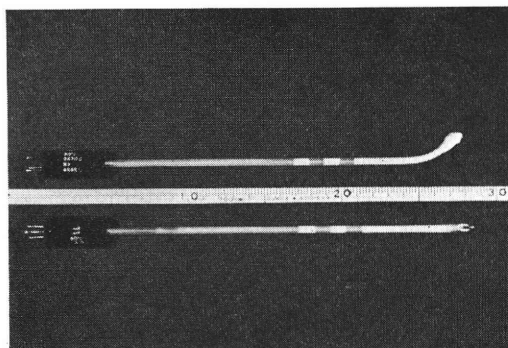
R 7 cm 45 s 490 mA 110°C
L 7 cm



4

R 9 cm 55 s 510 mA 110°C
L 9 cm 65 s

第 1



第 2

第 3

症 例 番 号	I. 癒着が強い子宮角							II. 丸くなった子宮角						
	子宮 腔 長 (cm)	℃ 100 の 時 間 (秒)	火 花 開 始 時 間 (秒)	標 準 時 間 (秒)	高 周 波 電 流 (mA)	温 度 (℃)		子宮 腔 長 (cm)	℃ 100 の 時 間 (秒)	火 花 開 始 時 間 (秒)	標 準 時 間 (秒)	高 周 波 電 流 (mA)	温 度 (℃)	
	平均(片側子宮角) 計	18 717	40 1545	66 2517				24 705	43 1295	69 2067				
1	(R) (L)	7 7	25 20	45 40	65 60	500	110	(R) (L)	7 7	20 15	35 35	50 47	510 110	
2		7 7	25 25	55 50	57 55	500	105		8 8	25 25	45 45	70 70	520 110	
3		7.5 7.5	20 15	40 35	60 60	500	110		8 8	30 15	55 30	70 70	520 110	
4		8 8	25 20	40 40	60 60	500	108 110		8.5 8.5	20 15	35 30	70 70	520 112	
5		8 8	15 15	30 35	60 65	520	113		8.5 8.5	30 25	65 50	80 70	500 110	
6		8 8	25 15	30 25	60 60	520	105		8.5 8.5	25 20	55 45	70 65	520 112	
7		8 8	20 15	45 40	50 45	520 500	110		9 9	15 15	30 30	70 70	530 110	
8		8.5 8.5	25 17	35 35	70 70	520	118 117		9 9	20 20	50 45	55 55	530 110	
9		8.5 8.5	15 15	30 25	70 70	520	112 110		10 9	30 30	40 40	70 70	530 105	
10		8.5 8.5	15 15	35 35	60 60	520	110		10 9.5	30 25	80 55	90 75	530 110	
11		9 9	20 15	35 30	60 60	530	110 115		10 10	15 15	35 50	70 70	530 110	
12		9 9	15 15	35 45	65 65	530	110		10 10	20 20	30 30	65 65	530 115	
13		9 9	15 15	35 25	75 75	530	110		10.5 10.5	30 25	50 35	75 75	530 105	
14		9 9	15 15	40 40	70 70	530	105 110		11.5 10.5	35 25	45 35	70 70	530 107	
15		9.5 9.5	20 25	55 70	70 80	530	110 115		11 11	30 40	40 60	70 80	530 107 105	
16		9.5 10.5	25 20	60 40	70 80	530	105							
17		10 10	20 20	50 50	80 80	530	113 112							
18		10.5 10.5	15 15	35 30	70 70	530	110							
19		11 11	25 25	60 55	80 80	530	110							

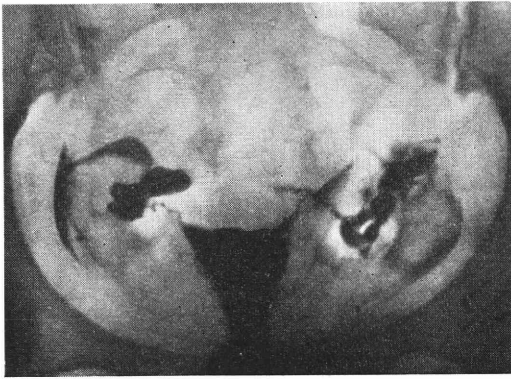
(第5)2のような陰影の欠損は子宮前後壁の癒着による結果と思われ、従来の凝固例にみられる丸い子宮角とは全く違って来た。

従来、造影法によって単に丸くなった子宮角を証明した約700余例中に少なくとも17例以上の凝固例が再び妊娠し、その中から1外妊例も出た。その再妊娠例の間質部卵管を鏡検すると卵管は疎通し、炎症はなく略々正常であり、卵管周囲組織の結締織は意外に少ないので凝固後の子宮角に明らかな癒着を形成することは久しい間の

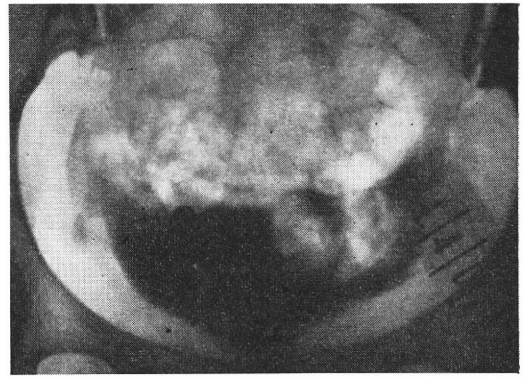
希望であつた。

写真(第7)は同じく人工流産後の凝固例で、(第8)は従来の導子で失敗した凝固例を新導子で再凝固して、2のような癒着をみた症例である。

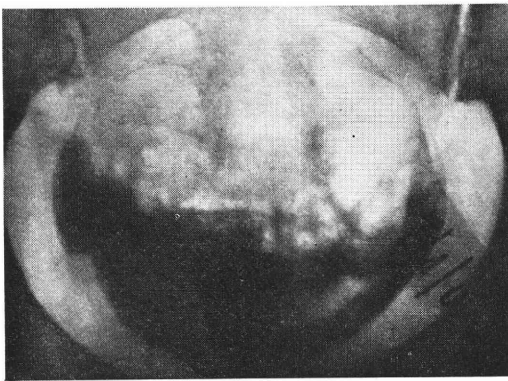
写真(第9)は失敗例の一端で、その1、2は術後の第3月経後に約210 mmHgで造影法を行ない、左卵管が疎通した症例で、そのまま避妊薬を投与して、さらに3カ月後に同じ注入圧で鏡検した際は卵管の疎通を認められなかつた。術後の造影法で間質部に残った絞約像が



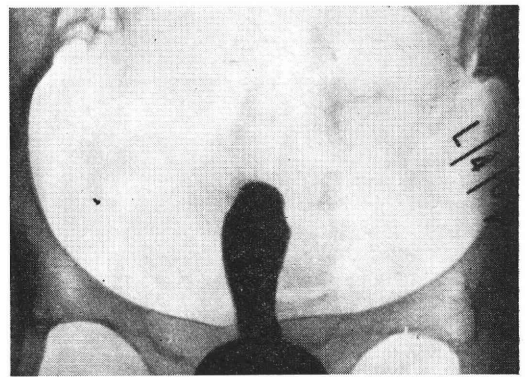
1



2

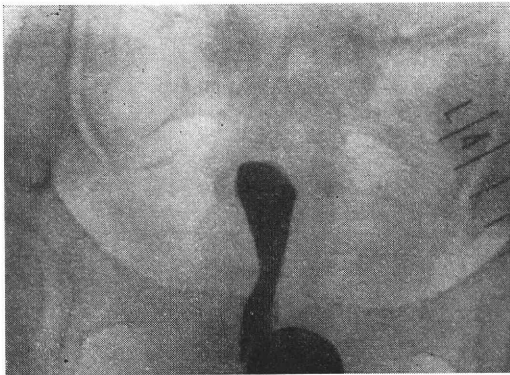


3



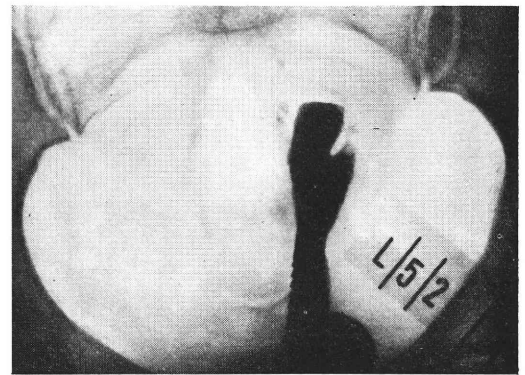
4

第 4



1

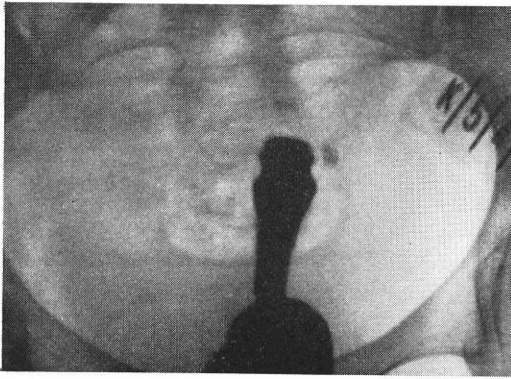
R 7 cm 25 s 45 s 65 s 500 mA 110°C
 L 7 cm 20 s 40 s 60 s



2

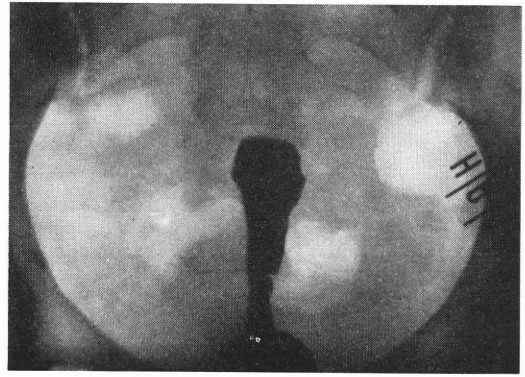
R 7.5 cm 20 s 40 s 60 s 500 mA 110°C
 L 7.5 cm 15 s 35 s

第 5



3

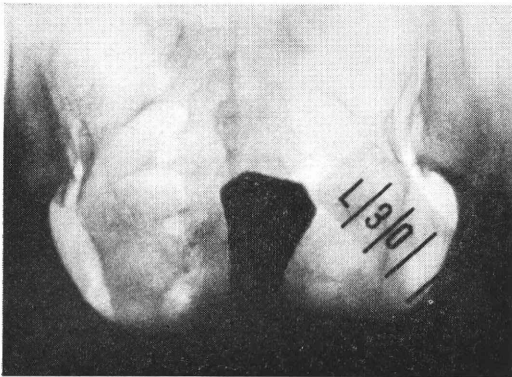
R 8.5cm 15 s 35 s 60 s 520 mA 110°C
 L 8.5cm



4

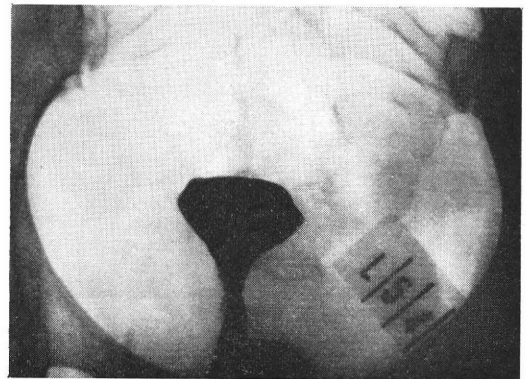
R 9 cm 15 s 40 s 70 s 520 mA 105°C
 L 9 cm 110°C

第 5



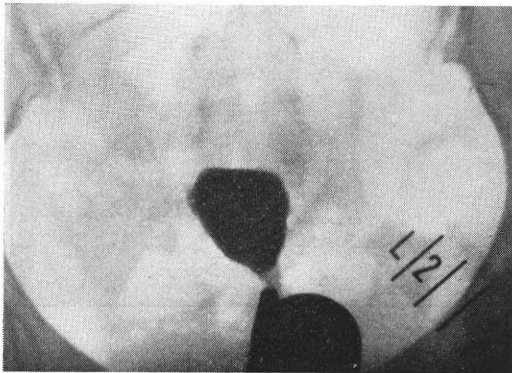
1

R 8 cm 25 s 30 s 60 s 520 mA 105°C
 L 8 cm 15 s 25 s 60 s



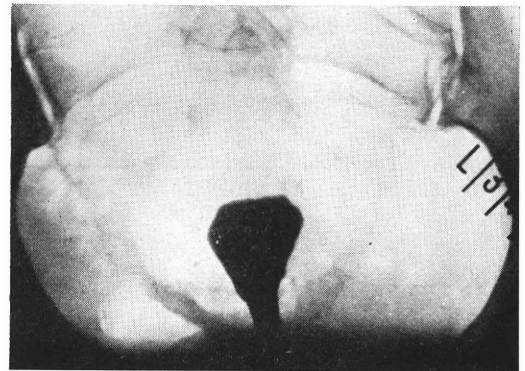
2

R 10 cm 25 s 75 s 85 s 530 mA 105°C
 L 9.5 cm 25 s 80 s 90 s



3

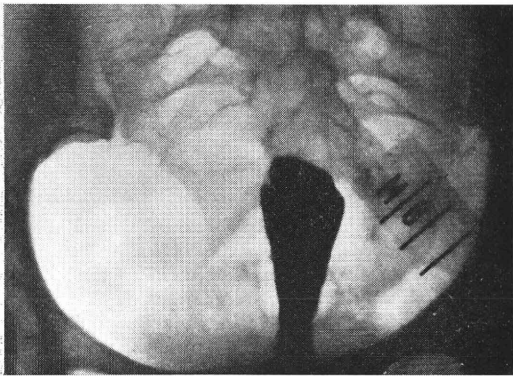
R 8 cm 15 s 30 s 60 s 520 mA 113°C
 L 8 cm 15 s 35 s 65 s



4

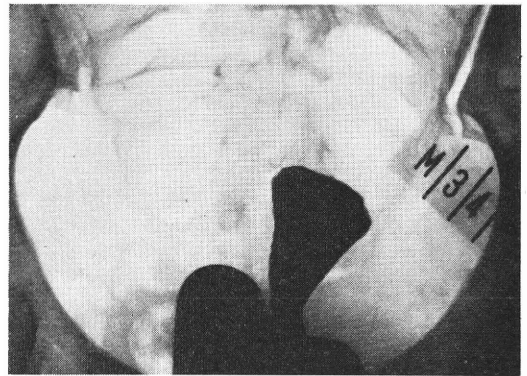
R 10 cm 20 s 50 s 80 s 530 mA 113°C
 L 10 cm 20 s 50 s 80 s 112°C

第 6



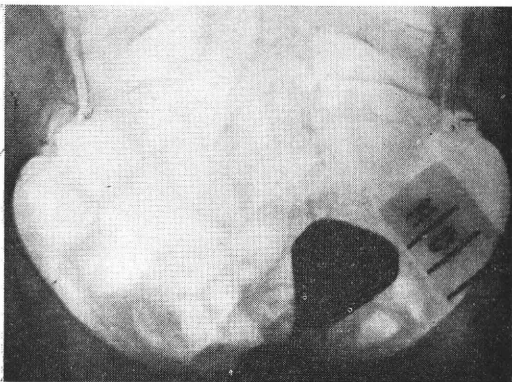
1

R 10 cm 12 s 20 s 65 s 530 mA 115°C
 L 10 cm 15 s 30 s 65 s 113°C



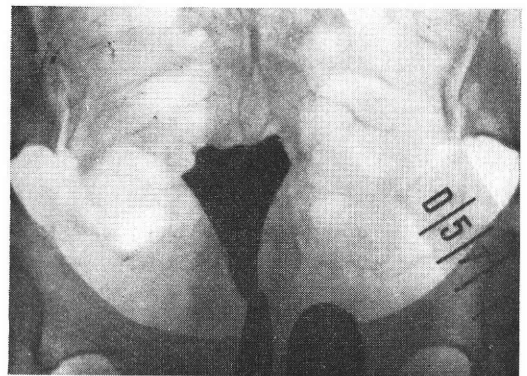
2

R 9.5 cm 10 s 45 s 70 s 530 mA 123°C
 L 9.5 cm 10 s 45 s 70 s 125°C



3

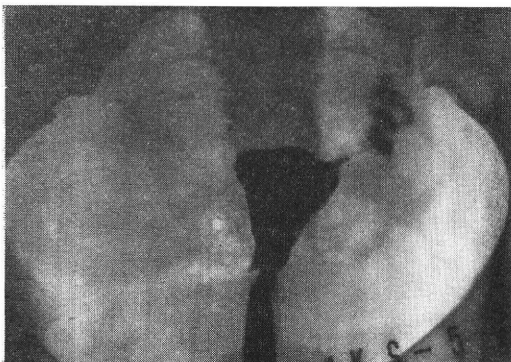
R 9 cm 25 s 30 s 75 s 520 mA 120°C
 L 9 cm 40 s 40 s 70 s 110°C



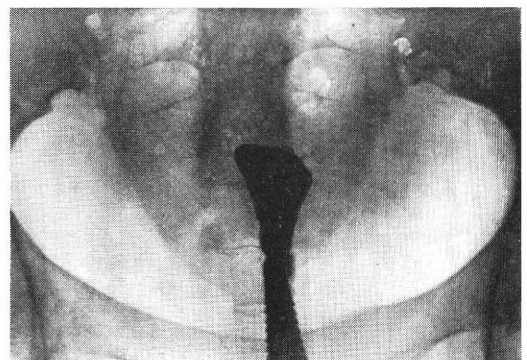
4

R 9.5 cm 25 s 40 s 70 s 520 mA 110°C
 L 9 cm 20 s 35 s 70 s

第 7

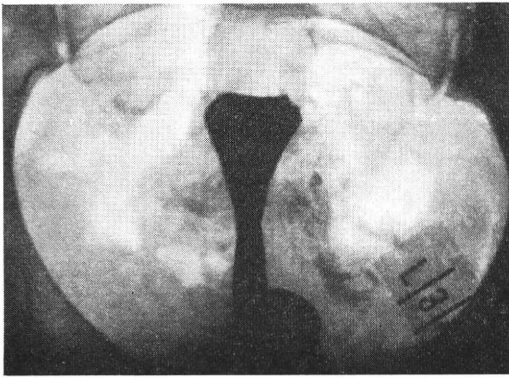


1



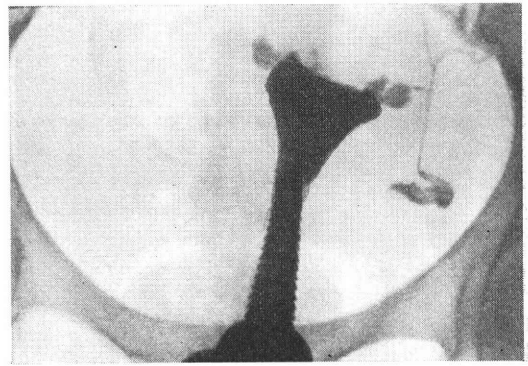
2

第 8



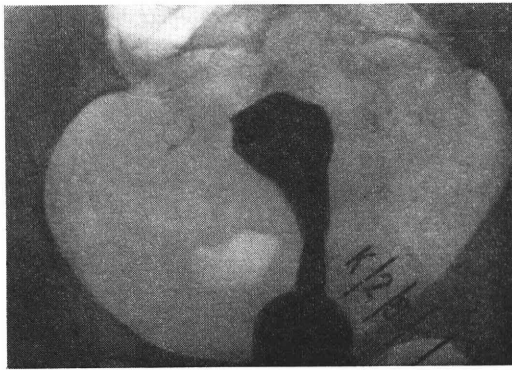
1

R 10 cm 20 s 50 s 80 s 520 mA 113°C
 L 10 cm



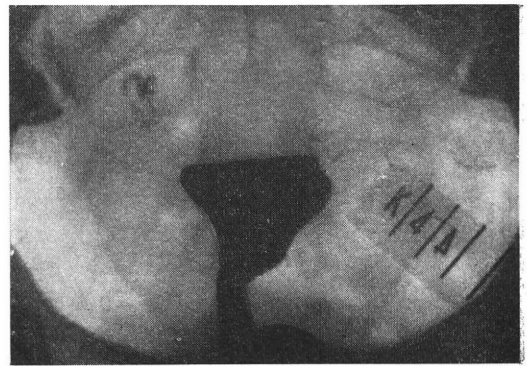
2

R 11 cm 25 s 60 s 80 s 520 mA 110°C
 L 11 cm 25 s 52 s 80 s



3

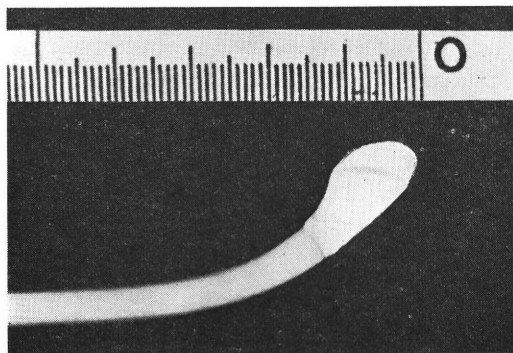
R 9 cm 15 s 35 s 65 s 520 mA 110°C
 L 9 cm 15 s 45 s



4

R 12 cm 20 s 60 s 80 s 520 mA 110°C
 L 12 cm 20 s 60 s 80 s 530

第 9



第 10

次第に消失する過程から考えて、処置後の子宮角に形成せられる肉芽組織が安定するのは約9カ月後ではないかと思われるので、最近造影剤の注入圧は140 mmHg程度にとどめ、強圧による卵管疎通性の判定よりも、一応透視によって子宮角の癒着の成否に注目した。

写真3は子宮底部の凝固不足による右側卵管の疎通例で、導子先端は曲っているから、通電直後、100°Cにならない内に導子を廻転移動したために、頂点に該当する部分を焼き損なつた症例である。

次の4は約550 mAで凝固すべき子宮腔長12 cmの子宮角を520~530 mAで凝固したための電流不足による失敗例である。

写真(第10)は導子頭の側面で、子宮角部の癒着は導子頭部両側に突起する線を境界として囲まれた子宮角部領域内に形成せられた。

本稿の要旨は N. I. H. Human sterilization conference(1969)に報告して頂いた。また日本産婦人科学会第41回関東地方部会、日本不妊学会第15総会に報告した。

文 献

- 1) 山口：産と婦，23，5(1956)。
- 2) F. V. Mikulicz Radicki：Zeitschrift fur Geburtshilfe u. Gyn. 94，318(1928)。
- 3) R. L. Dickinson：Gyn. and Obst 23，203，p. 209-214(1916)。
- 4) Nishizaki：Jap. Jour. Obst. and Gyn. 13，204，205 (1929) (1930)。
- 5) M. N. Hyams：Amer. Association of Obst. Gyn. and Abdominal Surgeon 263，272 (1934)。
- 6) 安井：医事新報，1475(1952)。
- 7) 安井：医事新報，1527(1953)。
- 8) 安井：産と婦，21，1(1954)。
- 9) 安井：産婦世界，5，9(1953)。
- 10) 安井：産と婦，23，7(1956)。
- 11) 安井：産婦実際，2，11(1953)。
- 12) 安井：日不妊誌，8，2(1963)。
- 13) 安井：日不妊誌，8，63(1963)。
- 14) 吉武：産婦実際，6，12(1957)。
- 15) 橋爪：日産婦誌，5，3(1953)。
- 16) 石川：日不妊誌，5，1(1960)。
- 17) 石川：日不妊誌，6，1(1961)。
- 18) 石川：日不妊誌，6，5，6(1961)。
- 19) 石川：産婦実際，13，137(1964)。
- 20) 石川：日不妊誌，9，4(1964)。
- 21) 石川：日不妊誌，10，3(1965)。
- 22) 石川：日不妊誌，11，2(1966)。
- 23) 石川：日不妊誌，14，1(1969)。
- 24) 浜野：産婦世界，10，7(1958)。
- 25) 熊谷：産と婦，21，8(1954)。
- 26) 長山：産と婦，24，3(1957)。
- 27) 後藤：産と婦，24，1(1957)。
- 28) 日産婦東京報，5，1(1956)。
- 29) 今尾：日産婦誌，6，706(1953)。
- 30) 篠塚：神奈川県会37回報抄録(1954)。
- 31) 山元：産婦実際，5，185(1965)。
- 32) 高品：産婦実際，6，671(1957)。
- 33) 隅田：産婦実際，5，626(1956)。
- 34) 名和：産婦世界，9，1494(1957)。
- 35) 鈴木：通信医学，9，982(1957)。
- 36) 禰寝：日産婦誌東京報，7，34(1958)。
- 37) 井上：産婦実際，10，255(1961)。
- 38) 相沢：産婦世界，14，263(1962)。
- 39) 百瀬：産婦実際，14，8(1965)。
- 40) 倉智：産と婦，24，6(1957)。

The Improvement of Uterine Cornual Coagulation Technique

Fumio Ishikawa

(Tokyo)

From 1952 to 1957 many cases of permanent sterilization by cornual coagulation were performed in Japan. However, many Japanese gynecologists abandoned this method since clinical experience was not satisfactory.

The rate of success was 64% (363 out of 568 were successful).

The main failure of this method is the incomplete coagulation of cornual portion. So the new electrode was designed.

The apex of the apparatus covered by 5.5 mm width thermistor has the parabola-form electrode with a diameter of 1 mm length of 18 mm.

The high frequent-electric current of 500 to 600 mA and the duration of time is from 40 to 90 seconds and the standard temperature of the coagulation was 120°C.

At the cornual portion the electrode can be moved zigzag and the coagulation was completed by sparkdischarge.

From 1968 Jan. to 1970 Dec. 99 cases of sterilization were performed.

The new coagulation of cornual portion was done in 20 cases after menstruation and 79 cases after artificial abortion. Until now only 2 pregnancies were found. In the cases after artificial abortion the hysterosalpingography after three months must be necessary.

If the coagulated portion was incomplete, the coagulation of the cornual portion must be done again.

内分泌性不妊婦人の尿中 17-Keto Steroid および 副腎皮質 Hormon の Gas chromatography による同時分析

Simultaneous Analytical Separations of Urinary 17-Keto Steroids and
Neutral Steroids by Gas-Liquid Chromatography in Endocrine
Infertile Women

東北大学医学部産婦人科教室(主任：鈴木雅洲教授)

高橋 克幸 平野 睦男
中川 公夫 斉藤 昌治

Katsuyuki TAKAHASHI Mutsuo HIRANO Kimio NAKAGAWA Masaharu SAITO

Department of Obstetrics and Gynecology, Tohoku University School of
Medicine, (Prof. Masakuni Suzuki, M.D.)

多毛の訴えのある内分泌性不妊婦人12人について、尿中 estrogen, pregnanediol, 17-KS, 17-OHCS, testosterone を測定し、更に昇温 Gas chromatography による中性 steroid の同時分析を行った。

多毛症患者の尿中 estrogen は一般的に低い傾向にあった。しかし、尿中 17-KS, testosterone, pregnanetriol のうちいずれかが高値を示しており、特に尿中 testosterone の高い例が多く見られた。17-KS, testosterone, pregnanetriol の値の間には一定の相関関係は認められなかったが、昇温 Gas chromatography による同時分析で、種々の steroid pattern を総合的に分析検討することにより、原因が副腎性であるか、卵巢性であるか、鑑別が容易につけられた。

はじめに

内分泌性不妊症は間脳、下垂体、卵巢系の異常が原因になっていることが多いが、副腎やその他の内分泌器管に原因があることも少なくない。その疾患の原因がどこにあるかを調べるには種々の方法があるが、臨床検査の1つとして各種 steroid を測定することは必要不可欠のことであり、時にはこれが決め手となる。

最近の内分泌学の進歩により、正確な steroid の測定が可能になってきたが、個々の steroid を測定するには可成りの時間と人手を要し、同時に分析することは難しいのが現状である。

1967年 Horning et al¹⁾ は昇温 Gas chromatography を用い17Keto steroid, 副腎皮質 hormone の同時分析を試み、Androsterone, DHA., Etiocholanolone, 11-

Hydroxyandrosterone, Pregnanediol, Pregnanetriol, THA, THE, THF, Cortolone, Cortol などの同時分析測定が可能なることを報告した。内分泌疾患が単一の steroid の分泌や代謝の異常でなく、これらが相互に有機的な関連をもち、疾患の原因となっていることより考えると、このような手技を用いて各種の steroid の分析 pattern を検討することが、今後必要になってくるものと思われる。

今度、多毛の訴えのある内分泌性不妊婦人について尿中のこれら steroid の同時分析を試みたが、更に尿中 estrogen, pregnanediol, total 17-KS, testosterone の測定を行い、種々検討を試みたので報告する。

同時分析測定法

i) 抽出法、尿中よりの17-KS, 副腎皮質 hormone の

表 1

尿中 17-KS および副腎皮質 Hormone の Gas Chromatography による同時分析

I. β -glucuronidase 分解および抽出

尿 100ml. 20% acetic acid pH 4.7
acetic buffer 6ml (0.2M)
 β -glucuronidase 36,000 unit
P.G 10万, 37°C 37 時間加温

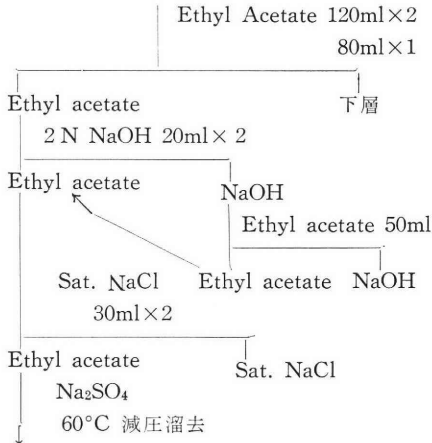
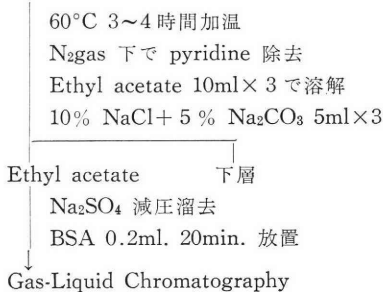


表 2

II. Methyloxime-Trimethyl Silyl Ether (Mo-TMSi) 化処理

Extract + {Pyrisine 1ml
O-methylhydroxylamine hydrochloride 10ml}



抽出法については表 1, 2 に示したが, この処理により 11位, 12位および 17 α (側鎖のあるもの) 以外のすべての-OH は TMSi 化される. 一方 3, 6, 17, 20 位の Keto group は Mo 化されるが, 11-Keto はこの条件では反応しない. またこの Mo 化は isomer を生成する可能性があるが, 17, 20位の Keto はどちらか一方の形だけになり, 異性体は生成しない. しかし, 17-Keto および 16-Keto は isomer を生成するが, OV-17 column でそれらは分離出来る.

ii) Gas Chromatography 分析条件

使用 Gas Chro.: Shimazu Gas Chromatograph

Model GC-1 C

Column: 1% OV-1 on Silanized shimalite-W 80~100 mesh. 4 mm ϕ x 2.625 glass column.

Column Temp.: 170°C→280°C 昇温速度 2°C/min.

Carrier Gas.: N₂ 流量, 5 ml/min.

iii) MU 値 (Methylene Unit Value)

現在広く用いられている peak の同定法としては, 1 つの標準物質との相対保持時間によるものがあるが, この方法ではその値は column の温度にかなり影響され, 不正確な場合が多い. Mu 値は Horning et al¹⁾ により提唱された昇温分析での新しい peak 同定法で, 多数の steroid を同時に分析するには特に適している. これは C₁₈~C₃₄ の飽和直鎖の炭化水素は, 昇温分析においてほぼ等間隔に溶出することから, 目的の steroid をはさむ前後の炭化水素の炭素数を標準にとり, その steroid の位置を定めるものである. この方法では液相濃度, 昇温速度に影響されず正確な同定が出来る. 一例として尿中 steroid の OV-1, OV-17 column での MU 値を表 3 に示した.

Applied Science Laboratories Inc. C₂₀, の C₂₄, C₂₈, C₃₂ の Paraffin を特級 benzene に溶解し前述の条件のもとで昇温分析を行なった Gas Chromatogram を図 1 に示した.

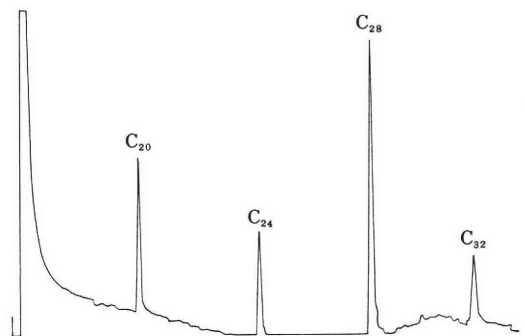


図 1

iv) 各種尿中 steroid の測定: estrogen は Brown の変法²⁻⁴⁾, Pregnanediol は Klopper の変法⁵⁾, 17-KS は Director の変法⁶⁾, 17-OHCS は Glenn & Nelson の変法⁷⁾によつた. 尿中 testosterone の測定は抽出後 Gas Chromatography によつて分析測定を行なった⁸⁾.

分析結果

症例 1: 25歳, 3 妊 2 産の正常婦人. 月経周期は 30 日型. 基礎体温曲線が高温相を示した月経周期 17 日の尿中の steroids の測定結果は表 4 の如くで, 正常値を示している. 昇温 Gas chromatography を

表 3 尿中 steroid の OV-1, OV-17 column での MU 像

Urinary Steroid	OV-1		OV-17	
	TMSi	MO-TMSi	TMSi	MO-TMSi
5 α -16-Androsten-3 α -ol	21.61	—	22.73	—
Androsterone				
5 α -Androstan-3 α -ol-17-one	24.21	25.01	26.81	27.15
Etiocholanolone				
5 β -Androstan-3 α -ol-17-one	24.41	25.22	27.12	27.32
Dehydroepiandrosterone				
5-Androstan-3 β -ol-17-one	24.90	25.63	27.85	28.17
Epiandrosterone				
5 α -Androstan-3 β -ol-17-one	25.02	25.71	27.85	28.19
Androstenediol				
5-Androsten-3 β , 17 β -diol	25.86	—	26.80	—
11-Ketoandrosterone				
5 α -Androstan-3 α -ol-11, 17-dione	25.03	26.00	28.46	28.86
11 β -Hydroxyandrosterone				
5 α -Androstan-3 α , 11 β -diol-17-one				
11 β -hydroxy	25.90	26.67	29.47	29.73
11 β -trimethylsilyloxy	26.43	26.93	28.31	28.55
11-Ketoetiocholanone				
5 β -Androstan-3 α -ol-11, 17-dione	25.15	26.10	28.59	28.85
11 β -Hydroxyetiocholanolone				
5 β -Androstan-3 α , 11 β -diol-17-one				
11 β -hydroxy	26.00	26.18	29.70	29.79
11- β -trimethylsilyloxy	26.68	27.12	28.60	28.70
16 α -Hydroxydehydroepiandrosterone				
5-Androsten-3 β , 16 α -diol-17-one	27.26	27.32	29.18	29.04
Androstenetriol				
5-Androsten-3 β , 16 α , 17 β -triol	28.40	—	28.80	—
Pregnanediol				
β -Pregnan-3 α , 20 α -diol	27.58	—	28.32	—
Pregnanediol-20 β				
5 β -Pregnan-3 α , 20 β -diol	27.30	—	28.05	—
Pregnanolone				
5 β -Pregnan-3 α -ol-20-one	26.20	27.08	28.63	29.16
Pregnenediol				
5-Pregnen-3 β , 20 α -diol	28.18	—	29.19	—
Pregnanetriol				
5 β -Pregnan-3 α , 17 α , 20 α -triol	29.05	—	30.14	—
Pregnenetriol				
5-Pregnen-3 β , 17 α , 20 α -triol	29.66	—	31.08	—
Pregnanetriolone				
5 β -Pregnan-3 α , 17 α , 20 α -triol-11-one	30.00	—	31.75	—
Tetrahydrodehydrocorticosterone (THA)				
5 β -Pregnan-3 α , 21-diols-11, 20-dione	29.88	29.71	32.65	31.85
Tetrahydrocorticosterone (THB)				
5 β -Pregnan-3 α , 11 β , 21-triol-20-one				
11 β -hydroxy	30.68	30.17	33.74	32.57
1111 β -trimethylsilyloxy	30.59	29.94	32.00	31.02
<i>allo</i> -Tetrahydrocorticosterone (<i>allo</i> -THB)				
5 α -Pregnan-3 α , 11 β , 21-triol-20-one				
11 β -hydroxy	30.77	30.45	33.82	32.75
11 β -trimethylsilyloxy	30.58	30.11	32.00	31.08

表 3 (につづく)

Urinary Steroid	OV-1		OV-17	
	TMSi	MO-TMSi	TMSi	MO-TMSi
Tetrahydrocortisone (THE)				
5β-Pregnan-3α, 17α, 21-triol-11, 20-dione		31.21		33.75
Tetrahydrocortisol (THF)				
5β-Pregnan-3α, 11β, 17α, 21-tetrol-20-one				
11β-hydroxy		31.82		34.61
11β-trimethylsilyloxy		31.79		33.16
allo-Tetrahydrocortisol (allo-THF)				
5α-Pregnan-3α, 11β, 17α, 21-tetrol 20-one				
11β-hydroxy		31.96		34.76
11β-trimethylsilyloxy		31.86		33.25
Cortolone				
5α-Pregnan-3α, 17α, 20α, 21-tetrol-11-one	32.07	—	33.25	—
β-Cortolone				
5α-Pregnan-3α, 17α, 20β, 21-tetrol-11-one	32.35	—	33.79	—
Cortol				
5α-Pregnan-3α, 11β, 17α, 20α, 21-pentol				
11β-hydroxy	32.66	—	33.91	—
11β-trimethylsilyloxy	33.07	—	33.06	—
β-Cortol				
5α-Pregnan-3α, 11β, 17α, 20β, 21-pentol				
11β-hydroxy	32.85	—	34.17	—
11β-trimethylsilyloxy	33.13	—	33.24	—
Cholesterol				
5-Cholestene-3β-ol	30.79	—	32.09	—

1% OV-1 column, temperature programmed at 1°/min, starting at 180° or 200°.

1% OV-17 column, temperature programmed at 1°/min, starting at 180° or 200°.

表 4

M. T. 25歳	
尿中 steroids 測定像	
Estrone	11.6 μg
Estradiol	16.0 μg
Estriol	21.3 μg
Pregnanediol	1.1 mg
Pregnanetriol	0.47mg
17KS	4.8 mg
17 OHCS	1.3 mg
Testosterone	7.0 μg

による同時分析の結果は図2に示した。

Androsterone より cortol にいたる steroid の各 pattern が認められた。Androsterone, Etiocholanolone と cortol cortolone との分離に難点があるが、各 pattern を総合的に一括して把握出来るので、以後の症例を比較検討するに際しての基準の pattern とした。

Horning et al の報告した MU 値による未知 steroid の同定法は、従来の標準物質との相対保持時間による方法や既知の標準物質を加えて peak の一致をみる方法などに比較すれば画期的方法であるが、C₁₃~C₃₄ の飽和

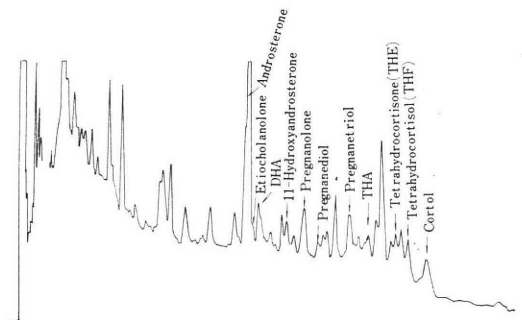


図 2

連鎖の炭化水素の入手は、本邦においては難しい。従つて C₂₀, C₂₄, C₂₈, C₃₂ の Paraffin を使用することになるので、この際 MU 値の計算の誤差が大となる。これを補うため既知の標準 steroid を Mo-TMSi 化処理し、同一条件下で Gas chromatography 分析を行い保持時間よりの同定も行った。図3, 4に Etiocholanolone, Pregnanediol, DHA, Pregnanetriol の Chromatogram を示した。

内分泌性不妊婦人のうち多毛を訴え、且つ無月経や無排卵のみられた不妊婦人12人について、尿中 estrogen,

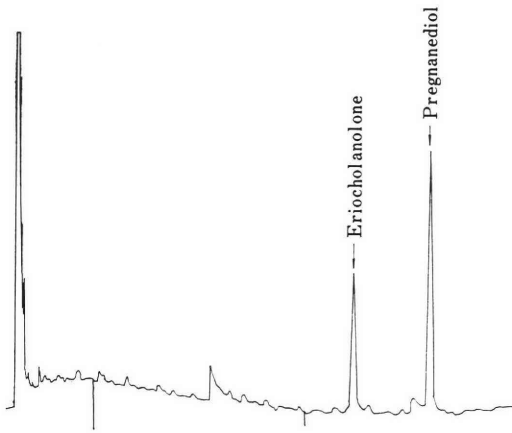


図 3

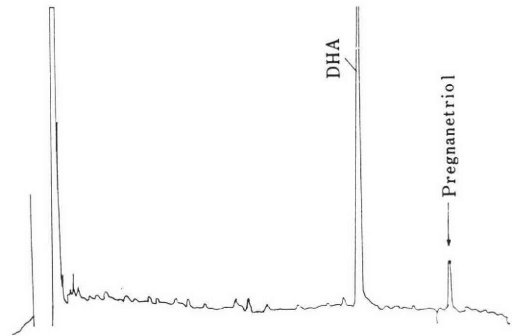


図 4

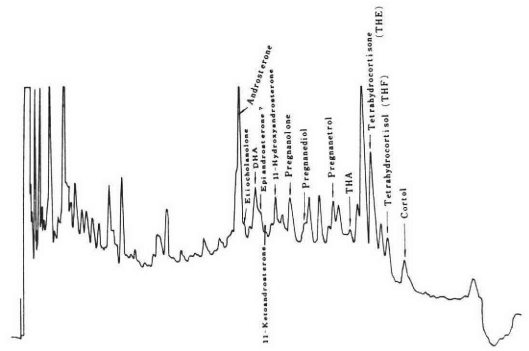


図 5

pregnanediol, pregnanetriol total 17-KS, 17-OHCS, testosterone を測定し、更に昇温 Gas chromatography で同時連続分析を行った。

症例 2 : 22歳, 原発無月経, 結婚歴 2年. 最近多毛になつてきたという訴えで来院した症例であるが, steroid の分析結果は表 5 に示す如くであり, またその Gas chromatogram は図 5 の如くであつた. この症例は, 診察の結果本人の訴えの如き多毛の所見はなく, また尿

表 5

M. O. 22Lj	
尿中 Steroid 測定像	
Estrone	3.6 μ g
Estradiol	4.1 μ g
Estriol	8.1 μ g
Pregnanediol	0.2mg
Pregnanetriol	0.1mg
17KS	2.3mg
17OHCS	0.8mg
Testosterone	2.6 μ g
2年の Sterilität	
Primäre Amenorrhoe	

中 steroid hormone の分析結果では, estrogen は total 15.8 μ g と低く pregnanediol も低値を示していた. その他の steroid も, 17-OHCS, testosterone は正常であつたが, 17-KS, Pregnanetriol 値はやや低く, steroid hormone 分泌の全般的傾向として, 卵巣系の hormone 分泌の低下が著しいと判定された. Gas chromatography の分析結果では, Androsterone, Eriocholanolone, DHA の pattern は正常型と変わらず, またその他の pattern もほぼ正常型を示している. すなわち副腎皮質 steroid の Pattern は正常なのでこれらの成績を参照して判定すると, この症例は卵巣機能低下症と診断出来るが, かかる症例は12例中 3 例に認められた. この症例は, 子宮の發育不全があり子宮内膜の萎縮像が著明だつたので, Kaufmann 療法を 3Kur 行つた後, PMS, Clomphene 療法を行なつたが成功せず, HMG 投与により排卵を認めたが, 妊娠する迄には至らなかつた. このような症例は通常, 散発性無排卵周期症や第 1 度無月経に見られるが, 本症では重症な内膜の萎縮が見られるので, これが妊娠を妨げているものと思われる.

Idiopathic hirsutism, Polycystic ovary など多毛を伴う疾患の患者の尿中 testosterone, 17-KS の相関については既に報告したが^{8,9)}, これらの間には必ずしも一定の関係があるとはいへない. Gas chromatography による同時分析により pregnanetriol が容易に分析出来るので, この pattern との相関についても検討を行なつた.

症例 3 : 24歳. 主訴が 2.5 年の不妊と多毛. 多毛は外陰部, 下腹部, 下腿に強く認められ, 多毛症と診断した. 基礎体温の型は散発性無排卵周期症であり, 尿中 steroid の測定では, 表 6 に示す如く, estrogen, pregnanediol 共にやや低値を示しているが正常値の下限界に近く, 17-KS, 17-OHCS, testosterone は正常であつた. しかし, Gas chromatography による分析では図 6 に示す如く, pregnanetriol が異常に高く, 面積測定で 5.5 mg であつた. 副腎での steroid の代謝異常が

表 6

F. K. 24Lj	
3/V 尿中 Steroid 測定値	
Estrone	6.6 μg
Estradiol	7.7 μg
Estriol	13.2 μg
Pregnanediol	0.43mg
Pregnanetriol	5.5 mg
17KS	4.4 mg
17OHCS	1.32mg
Testosterone	6.5 μg

H. K. 2.5年の Sterilität
Oligomenorrhoe

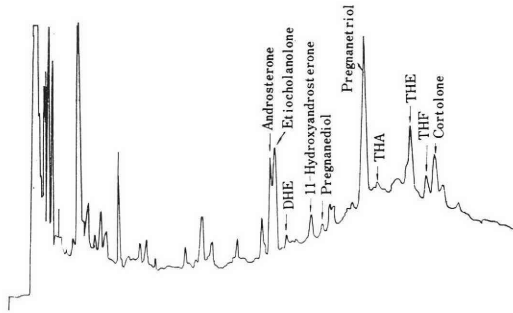


図 6

考えられることより副腎性の不妊と診断した。かかる症例は類似したものを含むと 12 例中 2 例に認められた。corticoid 投与と PMS 療法を併用し、出来る限り早い機会に妊娠することを期待して成功したが、多毛症に対する治療効果は今後の経過をみないと判定出来ない。

症例 4 : 31 歳。1 妊 1 産。4 年間の不妊と続発無月経、更に最近手足の毛がこくなつたという訴えで来院。基礎体温は低温 1 相性。多毛の症状は著明でなく、多毛症とは言い難い。尿中 steroid の測定成績を表 7 に示したが、estrogen, pregnanediol, 17-KS, 17-OHCS いずれも低い。Gas chromatography による分析では図 7 に示す如く、steroid の比色定量の成績と一致し、いずれの pattern も peak が小さく、これらの成績から副腎、卵巢両方の機能低下が疑われた。患者の既往歴に前回分娩時に多量の出血があり補液をしたという申立てがあるので、Sheehan 氏病の疑いとした。この症例は第 2 度無月経であり、Kaufmann 療法、PMS, Clomphen 療法を行なつたが効果なく、HMG 療法を予定している。

多毛症と不妊を主訴として来院した患者のうち、尿中 steroid の測定を行なつた 12 例の成績を一括して表 8 に示した。多毛症の診断には主観が入るので一定の基準を設けて客観的に判定することは難しい。下腹部、外陰部、下肢、上肢、顔などの毛の分布と毛の性質の所見よ

表 7

T. C. 3Lj	
TC 31Lj	
5/X 尿中 steroid 測定値	
Estrone	6.8 μg
Estradiol	4.7 μg
Estriol	12.5 μg
Pregnanediol	0.2mg
Pregnanetriol undetectable	
17-KS	1.9mg
17-OHCS	0.6mg
Testosterone	<2 μg

2.5年の Sterilität
Sekundäre Amenorrhoe

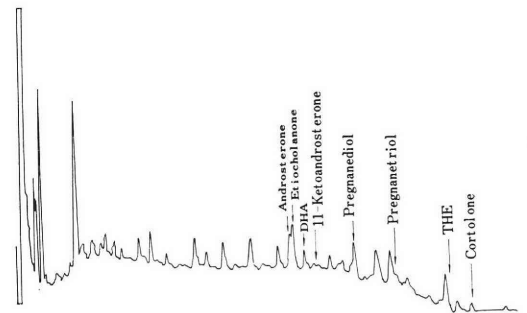


図 7

り多毛症と診断したのが 12 例中 5 例、やや多毛と認められたのが 2 例あつたが、残りの 5 例は本人は多毛症と思つているが客観的には所見の認められなかつた例である。不妊症と限定したため一括して表示しなかつたが、下腹部、外陰部、上、下肢に明らかな多毛を認めた 18 歳の未婚女性の尿中 steroid の測定値と Gas chromatogram を表 9 と図 8 に示した。Pregnanetriol, 17-KS の値が高く、testosterone も正常の上限界、Gas chromatography でも Androsterone, Etiocholanolone が多量のため分離出来ず、DHA, Pregnenolone などの peak も異常高値を示している。この症例は体格は男性型であつたが、乳房、外陰部に第 2 次性徴の発来を認めており、多毛の原因として副腎の疾患が疑われた。患者の都合で追跡精査出来なかつたが、このような Gas chromatography による中性 steroid 分析により副腎皮質 hormone の pattern の異常性が一見して判明したので、この多毛は副腎性という診断をつけ得た。

不妊症で多毛を伴つた婦人では estrogen の排泄値が一般的に低い傾向にあり、また 17-KS, testosterone, pregnanetriol のうちのいずれかの値が高値を示しているのが多い。特に testosterone の高値例が多く、またこれらがたとえ正常の範囲にあつても全般的に上限の値

表 8

No.	氏名	年齢	不妊期間	診断名	Est. μg	P. diol μg	17KS mg	Test μg	P. triol
1	S.M.	28	5.0年	卵巣機能不全	49.8	0.08	3.4	2.8	正常
2	C.O.	28	3.5	V. a. Stein Leventhal Syndrom	21.0	0.04	5.8	28.2	上昇
3	K.S.	24	2.5	多毛症, 続発無月経	28.8	/	6.6	45.1	上昇
4	F.K.	24	2.5	多毛症, 卵巣機能低下	27.5	0.43	4.4	6.5	上昇
5	K.S.	22	2.0	V. a. Stein Leventhal Syn	31.2	0.96	5.9	8.33	正常
6	S.N.	26	3.5	多毛症, 卵巣機能低下	35.5	1.0	5.8	9.0	正常
7	M.S.	25	1.5	卵巣機能低下	32.0	0.8	4.5	6.5	低下
8	T.C.	31	4.0	V. a. シーハン氏病	24.0	0.2	1.9	<2	低下
9	H.A.	27	5.0	多毛症	41.8	1.2	4.7	69.6	上昇
10	M.O.	22	2	原発無月経	15.8	0.2	2.3	2.6	低下
11	Y.N.	26	5.0	多毛症	32.4	0.9	5.6	16.8	上昇
12	S.H.	24	3.0	肥満症 続発無月経(第2度無月経)	17.4	/	2.3	<3	低下

表 9

5/I 尿中 Steroid 測定値	
Estrone	8.2 μg
Estradiol	17.1 μg
Estriol	9.2 μg
Pregnanediol	1.0mg
Pregnanetriol	1.8mg
17KS	5.8mg
17OHCS	3.0mg
Testosterone	9.0 μg

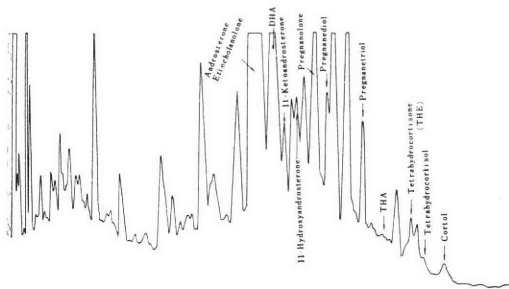


図 8

を示していた。しかし, estrogen, pregnanediol, pregnanetriol, 17-KS, 17-OHCS, testosterone の排泄値には一定の相関関係を見出し得なかった。

考 按

いろいろな内分泌性不妊婦人の estrogen, pregnanediol, 17-KS, 17-OHCS の排泄動態については先に報告を行ったが¹⁰⁾, 原発無月経, 子宮發育不全, 下垂体機能不全では estrogen 低下例が多く, pregnanediol も全般に低下していた。また 17-KS 高値例は副腎皮質機能異常例に多かったが, 原発無月経でも1/3は高値を示していた。今度, 内分泌性不妊症と多毛症との合併例を対象

として検査を行なったが, 多毛症は内分泌的及び遺伝的因子が関係していると考えられており, その内分泌的原因として testosterone 及びそれに関連した C₁₉ steroid の過剰産生が antiandrogenic hormone の相対的欠乏が関係しているのかもしれない。Idiopathic hirsutism の尿中 testosterone を測定したところ, すべて高値を示していたが⁸⁾, 11例の多毛症婦人の testosterone, epi-testosterone, estrogen, pregnanediol を測定した Ismail et al¹¹⁾ の報告では尿中 testosterone は有意に増加しており, 過剰の androgen 産出がこの pathogenesis に重要な役割を果していると考えられるが, 尿中 estrogen は個々の例を見ると若干の相違はあるも, 平均すると有意差はなかったと述べている。しかし多毛症でなぜ尿中 testosterone が増加してくるのは未だ完全には明らかにされない。すなわち, testosterone それ自体の直接の分泌によるものか, androstendione のような precursor の分泌増加のためか, 或いは testosterone への androstendione の抹消での転換が促進されたためか, またはこれらの両方によるものかわかっていないが, 多毛症での testosterone の増加は steroid 産生組織からの hormone の直接の分泌を表わしているという報告もある¹²⁾。

多毛症では血中 testosterone の増加もみられるが, Aakvaag et al.¹³⁾ の報告によれば, 血中 testosterone は正常婦人0.051±0.004 $\mu\text{g}/100\text{cc}$ に対し, 21人の多毛症患者では0.117±0.004 $\mu\text{g}/100\text{cc}$ と増加していたが, 各々の例をみると1/3は正常範囲にあつたと述べている。われわれの例では尿中 testosterone の増加は7例中4例に認めており, 内分泌性不妊で多毛を伴った例では, 副腎, 卵巣の両方が関係していると思われる。

pregnanetriol が副腎皮質の代謝異常の際に尿中に多

量に排泄されることは, adrenogenital Syndrome の症例などから広く認められており, また, 本症候群にみられる男性化症状は testosterone, DHA, androstendione などが抹消性に転換生成され, これらが androgenic activity をもつて男性化の原因となつていている¹⁴⁾. 更に, 軽症型副腎皮質機能不全症でも 17-KS 高値例が多く見られ, また男性型多毛を伴う無月経や無排卵周期症婦人でも 17-KS や pregnanetriol の高値例が見られるので, pregnanetriol 測定は 17-KS 測定と共に副腎皮質の代謝状態を知るのに必要な検査となつてい

る. 昇温 Gas chromatography を用いた 17-KS, 副腎性 hormone などの中性 steroid の同時分析は, MU 値を用いて同定を行つてゐるが, n-paraffin の peak の昇温開始温度, carrier gas 量などにより出現の部位がずれることもあるが, 高原ら¹⁵⁾ は pregnanetriol, THA, THB で幾分低値を示した以外は Horning の報告とほぼ一致した値を得たと述べており, この方法により副腎の enzyme block に基づく疾患の鑑別診断が簡単になし得たと報告している. この方法は誘導体作成の点についてはなお改良する必要があるが¹⁶⁾, 今後種々検討され広く普及することがのぞまれる.

多毛症を伴つた内分泌性不妊症の治療法としては, 卵巢機能を抑制する目的で ethinylestradiol を用いるか¹³⁾ 17) 副腎皮質機能抑制のために corticoid 療法¹⁸⁾を行なうか, または両者の併用が行なわれる. estrogen 使用により血中 testosterone は著明に減少するが¹³⁾¹⁷⁾ corticoid 投与によつても同様に減少するし, この効果は併用により更に著明となる. これらの抑制試験の結果も, 多毛症は卵巢, 副腎の両方が関係をもつてゐるという説の根拠となつてゐる. ただ, corticoid 投与により尿中から DHA は殆んど完全になくなるが, estrogen 投与では逆に 38% 増えたという報告もあるので¹⁸⁾, 併用療法が最も効果的と思われる. しかしながら, hirsutism の治療効果は短期間の投与では現われず, 最少限数カ月必要であり, 1 年或いはそれ以上にわたる治療によつて効果が現われるので, 長期投与によつておこる副作用の問題もあり, estrogen や corticoid の使用に際しては慎重且つ十分な注意をもつて行わなければならない.

結 論

多毛の訴えのある内分泌性不妊婦人 12 人について, 尿中 estrogen, pregnanediol, pregnanetriol, 17-KS, 17-OHCS, testosterone を測定し, 更に昇温 Gas chromatography による中性 steroid の同時分析を行なつた. 1) 多毛と認められたものは軽症も含め 12 例中 7 例

であつたが, これらの患者の尿中 estrogen 排泄値は一般的に低い傾向にあつた. 2) 尿中 17-KS, testosterone, pregnanetriol のうちいずれかが高値を示していたが, 特に尿中 testosterone 排泄値の高いのが 7 例中 4 例に認められた. 3) 17-KS, testosterone, pregnanetriol の排泄値の間には一定の相関関係は認められなかつたが, 種々の steroid pattern を総合的に分析検討することが必要であり, 昇温 Gas chromatography による同時分析はこの目的に合致したすぐれた方法である. 4) 客観的に多毛の所見の認められなかつた 5 例の患者の steroid 分析 pattern には種々の型があるが, Gas chromatography による同時分析により, 副腎性, 卵巢性の鑑別が容易につけられた.

(本研究の 1 部は, 昭和 44 年度文部省科学研究費より補助金の交付をうけて行い, 研究成績の 1 部は第 15 回日本不妊学会総会で発表した. 鈴木教授の御校閲を深謝します.)

文 献

- 1) Horning, E. C., Horning, M. G., Ikekawa, N., Chambaz, E., Jaakonmaki, P. I. & Brooks, C. J. W.: Studies of Analytical Separations of Human Steroids and Steroid Glucuronides. *J. of Gas chromatography*, 5, 283-289, 1967.
- 2) 鈴木雅洲, 高橋克幸: Estrogen 測定時の加水分解法について, *日新医学*, 47, 92-100, 1960.
- 3) 鈴木雅洲, 高橋克幸, 赤石徹: Estrogen 測定における産抽出と精製法について, *臨婦産*, 13, 947-953, 1959.
- 4) 鈴木雅洲, 高橋克幸, 平野睦男: Estrogen 分割法, *最新医学*, 15, 409-417, 1960.
- 5) 神戸川明: 尿中 prednenediol の新測定法, 8, 964-970, 1960.
- 6) 神戸川明: 尿中 17-Ketosteroid の化学的測定法に関する基礎的研究, *昭和医誌*, 20(6), 1-27, 1960.
- 7) 神戸川明: phenylhydrazine による尿中 17-OHCS 測定法, 11, 191-203, 1963.
- 8) 九嶋勝司, 高橋克幸, 中川公夫, 池田美子: 更年期および内分泌性不妊婦人の尿中 testosterone Gas Chromatography による測定, *ホと臨床*, 17, 591-596, 1964.
- 9) 九嶋勝司, 福島峰子, 高橋克幸: Stein-Leventhal 症候群の内分泌学的分析, *ホと臨床*, 17, 905-909, 1969.
- 10) 九嶋勝司, 高橋克幸, 平野睦男, 福島峰子: 当科のホルモン不妊クリニック (第 2 報) *日不妊会誌*, 12, 171-178, 1967.
- 11) Ismail, A. A. A., Davidson, D. W., Kirkham, K. E., Loraine, J. A.: Studies on Sex Hormone Excretion in Normal and Hirsute

- Women. *Acta Endocr.*, 61, 293-292, 1969.
- 12) Bardin C. W. & Lipsett M. B. In.: *Proc. Workshop Conference on Testosterone*, Tamm J., Ed., Georg Thieme Verlag, stuttgart. 1968.
- 13) Aakvoag, A., Vogt, J. H. & Fylling, P. Plasma and Urinary Androgens in Hirsute Women during Adrenal and Ovarian Suppression: *Acta Endocr.*, 64, 103-110, 1970.
- 14) 九嶋勝司, 高橋克幸: 副腎皮質ホルモン応用の理論と実際-副腎性器症候群への応用: 産婦人科の実際, 17, 689-696, 1968.
- 15) 高原二郎, 橋本浩三, 森正彦, 大藤真: Gas-Liquid-chromatography による尿中中性ステロイド分画の分析法, 医学のあゆみ, 75, 176-182, 1970.
- 16) 坂内昇: ステロイドのガスクロマトグラフィー完全シリル化とその尿中ステロイド分析への応用, 日内分泌誌(会), 45(Extra), 1154-1155, 1970.
- 17) Kirschner, M. A., Bardin, C. W., Hembree, W. C. & Ross, G. T.: Effect of Estrogen Administration on Androgen Production and Plasma Luteinizing Hormone in Hirsute Women., *J. Clin. Endocr.*, 30 : 727-732, 1970.

Simultaneous Analytical Separations of Urinary 17-Keto Steroids and Neutral Steroids by Gas-Liquid Chromatography in Endocrine Infertile Women

**Katsuyuki Takahashi, Mutsuo Hirano,
Kimio Nakagawa and Masaharu Saito**

Department of Obstetrics and Gynecology,
Tohoku University School of Medicine
(Prof. Masakuni Suzuki, M.D.)

Urine assays for estrogen, pregnanediol, 17-KS, 17-OHCS and testosterone, and simultaneous temperature programmed separation of the urinary neutral steroids by gas chromatography were conducted in a series of 12 women with endocrine infertility with the complaint of hypertrichosis.

Endocrine infertile women with hypertrichosis generally tended to show low urinary estrogen levels, although elevation of some steroids of 17-KS, testosterone, or pregnanetriol in the urine was evident in all cases, wherein high urinary testosterone concentration was particularly frequent. No significantly definite correlation was observed to exist between the levels of 17-KS, testosterone and pregnanetriol in the urine. However, the simultaneous analysis of various steroid patterns by means of temperature programmed separation by gas chromatography made it practicable to differentiate adrenal etiology or ovarian origin in the diagnosis of endocrine infertility with hypertrichosis.

Oral-contraception に関する臨床的研究

Clinical Studies on Oral contraception

山口大学医学部産婦人科学教室(主任 藤生太郎教授)

松崎日出夫

Hideo MATSUZAKI

(Dept. Obst. & Gynec., Yamaguchi Univ. School of Med.)

経口避妊について、その作用機序、効果、長期服用例の副作用並びに避妊以外の使用法について検討した。

使用薬剤は 1) 19-Norethisterone acetate+Estradiol 群, 2) 19-Norethindrone+Mestranol 群及び 3) Chlormadinon acetate+Mestranol 群を使用した。

服用延周期は289例, 374周期で、服用方法さえ誤らねば100%の避妊効果が得られた。

服用方法は Combination Method と Sequential Method を用い、前者は排卵抑制、着床抑制、並びに精子の頸管粘液への進入抑制の3者が同時に作用し、後者は時に Ovulation escape がみられるが、着床抑制と精子の進入抑制とで100%避妊効果が保たれている。

長期服用例の検討では、全身状態は大部分が好転し、肝機能検査では死んど悪影響はみられず、出血傾向検査では、僅かに凝固能の亢進がみられたが、血栓性静脈炎の発生はみられず、末梢血検査では服用前貧血のみられたものも、服用1年以後の検査では全例正常であった。腎機能検査、甲状腺機能検査、血液尿中ミネラル測定、循環機能検査、少数例ながら眼科検査では全く異常は認められず、副腎機能検査ではやや機能の低下がみられ、Gonadotropine, Estrogen, Progesteron の尿中排泄量は抑制されている。

子宮腔部、子宮体部及び乳房の癌発生は1例も認められなかった。

また服用中止後は3カ月以内に正常性周期に戻り、1年以上服用者の分娩児にも奇形はみられなかった。

貧血症患者に服用させたところ、1年以後の検査では全例正常に復しており、月経困難症でも大多数が服用中症状が軽快し、月経不順、機能性出血も2~3周期服用で正常に復し、軽度の不妊症に使用し、服用中止後妊娠例を経験した。

第1章 緒言

人口抑制法は古来種々の方法が試みられているが、いずれも一長一短あり。最も確実で、安全であり、使用方法が簡単で、中止すれば直ちに性機能が回復し、廉価であることの条件を満す方法は未だ開発されていない。

戦後のわが国では人口抑制すなわち人工妊娠中絶の感があつたが、世情が落ち着くとともに人口抑制すなわち避妊となり、更に進んで計画分娩と進歩してきた。

現在わが国で行なわれている避妊法には種々の方法があるが、更に理想に近づいた Oral-contraception が登場し、脚光をあびるにいたつた。

1938年 Inhoffen らによつて、Ethisterone が合成されて以来、種々の Gestagen が登場し、Pincus (1955) が経口避妊法に応用、以後多数の追試が発表されている。

経口合成黄体ホルモンは、1) Progesterone 作用、2) Androgen 作用、3) Estrogen 作用、4) 蛋白同化作用、5) 子宮内膜分泌化作用、6) 膈上皮に対する作用、7) 頸管粘液に対する作用、8) 月経周期延長作用、9) 妊娠維持作用、10) 基礎体温上昇作用、11) 止血作用、12) 排卵抑制作用等が知られている。

私は oral-contraception 剤として、Gynovlar, Eugynon, SH 71000, Norlutein D, Narlutein S-1、及び

S-3850の6種剤について、昭和39年4月より現在まで種々検討を試みたので、Gynovlarを中心に、Oral-contraceptionの臨床、避妊原理及び避妊以外の応用について報告する。

第2章 実験対象ならびに服用方法

私は 1) Norethisterone acetate に Ethinyl oestradiol を添加した Gynovlar (P 3 mg+E 0.05 mg) (以後 Progesterone を P, Estrogen を E と略す), Eugynon (P 0.5 mg+E 0.05 mg), SH 71000 (P 0.25 mg+E 0.05 mg)

2) Norethindrone+Mestranol 群, S-3800-C (Norlutein, D) (P 2 mg+E 0.1 mg) S-3800-E (Norlutein S-1) (P 1 mg+E 0.5 mg)

3) Mestranol+Chlormadinon acetate, S-3850 (E 0.08 mg, P 2 mg) を使用し、東見初病院外来及び山口大産婦人科外来を訪れた患者のうち、排卵が認められ、かつ避妊その他を希望する 289 名の成熟婦人を対象とした。

服用方法

1) S-3800-C; 月経の5日目より、1日1錠宛、夕食後20日間服用し、次周期は再び消滅性出血の5日目より20日間服用させる方法、(Combination method-1)

2) Gynovlar, Eugynon, SH71000, 及びS-3800-E; 月経の5日目より21日間1日1錠服用、出血に関係なく7日間休薬し、8日目より再び服用を繰返す方法 (Combination method-2)

3) S-3850; 月経の5日目より Mestranol 単味錠を1日1錠宛10日間服用、続いて Mestranol+Chlormadinone acetate の合剤を11日間服用し、再び出血の5日目より服用を繰返す方法 (Sequential method) を試みた。

第3章 検査方法および検査時期

1 検査時期

1) 服用前検査、服用前1カ月間は基礎体温を測定、一応BBTによつて排卵を確認した後、月経の14、15、16日目に検査を行なつた。

2) 服用中検査、服用13周期目、25周期目、32周期目、49周期目の出血より14、15、16日目に原則として行ない、異常のある場合は直ちに検査を行なつた。

3) 服用後検査、原則として服用中止して、3周期目の月経の14、15、16日目に検査を行なつた。

2 検査種類

1) 基礎体温測定、副作用のチェック、体重測定(毎月或は3カ月毎)

2) 全身状態判定、Hemoglobin (Hb), Hematocrit (Ht), 血清蛋白 (SP), 血糖 (BS), A/G 比, 平均赤血球血色素濃度 (Mcc), 尿糖, 赤沈 (1時間値) 及び服用者の訴えを聞き、総合判定した。

3) 肝機能検査、セファリンコレステロール絮状試験 (CCFT), アルブミン (A), グロブリン (G), コリンエステラーゼ (ChE), 黄疸示数 (I I), アルカリフォスタファターゼ (AIP), コレステロール (Tch), 血清フェノール濁濁反応 (PhTT), BSP 試験, GPT, GOT, 高田反応 (TR), チモール濁濁反応 (TTT), SP, A/G, 尿中ビリルビン, 尿中ウロビリノーゲン, 血清蛋白電気泳動を行ない、総合判定を行なつた。

4) 腎機能検査、残余窒素 (NPN), 尿素窒素 (Urea N), 尿比重, 尿蛋白及び尿沈査により判定した。

5) 末梢血検査、赤血球数 (RBC), Ht, 平均赤血球容積 (MCV), 赤血球の性状 (Red blood cells in size, shape and color), 白血球数 (WBC), その分類 (Analyse) 及び血小板数を測定した。

6) 凝固能検査、Capillary fragility, Bleeding time, Thrombocyte count, Clot observation, Clotting time, Plasma prothrombin time (PPT), Partial thromboplastin time (PTT), Fibrinolytic activity, Plasmin test (Euglobulin test, Standard fibrinplate method, Fibrinolysis of clot) を測定した。

7) 内分泌検査、甲状腺機能検査 (BMR, PBI, T_3I^{131} Resin uptake test), 副腎皮質機能検査 (Thorn test, 17-KS, 17-OH, Pregnan triol), 卵巣機能検査 (Pregnan diol, Estrogen), 脳下垂体検査 (Gonadotropin) を測定した。

8) 性機能検査、BBT 測定, 頸管粘液検査, 子宮内膜の日付診, Estrogen の分割定量, Pregnan diol の定量, Gonadotropin の定量, Ovarium の生検を行なつた。

9) ミネラル測定, Fluid examination として, Serum electrolyte と Electrolyte excreted in urine を, 血中ミネラルとして, Sodium, Potassium, Chloride, Bicarbonate, Phosphorus, Protein の測定, 尿中ミネラルとして, Sodium, Potassium, Chloride, Phosphorus の測定を行なつた。

10) 癌検査, Spermin 反応, Portio, Zervix の Smear test と Probe stück, Endometrium の Probe stück をとり, Erosion の推移を検討した。

11) 眼科検査, 視力検査及び眼底所見を検討した。

12) 循環機能検査, 血圧, 脈博数, 不整脈の有無, 心の打聴診, 必要に応じて心電図, 胸部撮影を行なつた。

以上の検査はすべて外来で行ない、月経或は消褪性出血の13日目に血液スペクトル、BSP test を行ない、14日目に1日尿より各種ホルモン定量、BMR, PBI, T₃ Resin test, 末梢血検査、凝固能検査、血清蛋白電気濾紙泳動、血中及び尿中ミネラル測定、16日目に Thorn test (4時間法) TR, TTT, 内診及び癌検査、循環機能検査、眼科検査を行なった。

第4章 避妊効果のある理由

私の行なつた Oral-contraception の実験は〔表1〕に示すように、289例、延3746周期、最長60周期となつてゐる。

表1 当教室の避妊薬の使用成績

種類	例数	延周期	最長周期	妊娠例
Gynovlar	76	1243	59	1
SH 850	43	260	22	0
SH 1000	12	26	6	0
S-3800-C	51	1254	60	1
S-3800-E	48	395	24	0
S-3850	37	493	38	0
Sophiac	12	45	6	0
Lyndiol	10	30	3	0
計	289	3746	60	2

経口避妊に使用した各種薬剤のうち、Gynovlar を中心にして、如何にして避妊が行なわれ、100%の効果を果たかについて実験結果より考案した。

1 BBT, 正常婦人の BBT は2相性を示すが、Gynovlar では83.3%, S-3800-C は87.4%, S-3800-E は81.3%が高温1相性を示し、S-3850では、無排卵2相性と考えられるものが155周期55%, 排卵2相性と考えられるものが28周期10%, 低温1相性が55例20%にみられた。

2 ホルモン測定

1) Estragen 測定, 図1に示すように Estrone, Estradiol, Estriol を測定した。

●は服用前検査値, △は服用13周期の Gynovlar 服用者, ○は服用13周期の S-3800-C 服用者の測定値である。個人差はあるが Gynovlar, S-3800-C 服用者共にいつの時期でも低値を示し、排卵前後の高値はみられなかつた。Total estrogen をみても図2のように排卵時のピークは認められない。

2) Pregnane dionl, Gynovlar, S-3800-C 服用者共に排卵後の高値は認められない(図2)。いずれの時期に測定しても 0.5 mg/dl 以下の低値をしめしたものが多

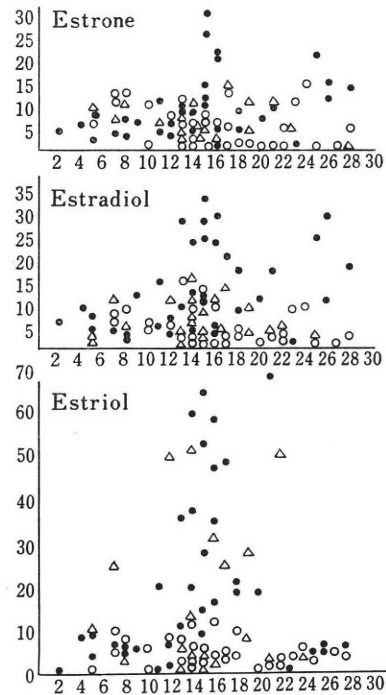


図1 Estrogen 分割測定値 (γ/dl)

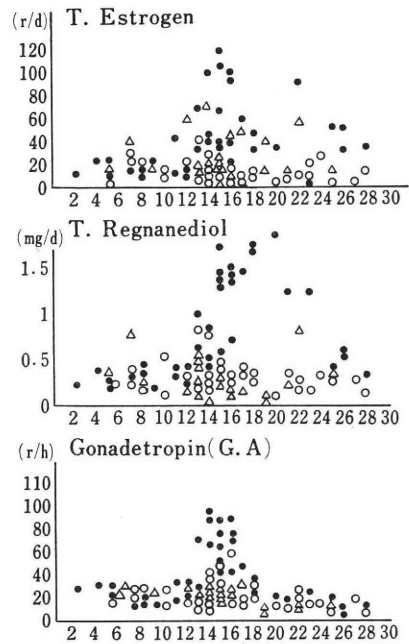


図2 Hormon 検査

い。

3) Gonadotropin, 両者ともに排卵時の高値はみとめられない(図2)。Gonadotropin は GA で測定したが、いずれも 40r/h 以下であり、現在 LH を測定している

が 20 mzu/ml 以下の症例が多い。

3 卵巢所見

第1例は服用13周期目で出血より15日目、第2例は服用20周期で出血より17日目、第3例は服用25周期目で出血より14日目、第4例は服用40周期目で出血より25日目の4例を開腹の上、卵巢の組織診を行なった。

写真1は Gynovlar 24周期服用し、25周期目の出血より14日目の卵巢の組織診(100倍)である。

これをみると明らかに自体がみとめられ、過去に排卵

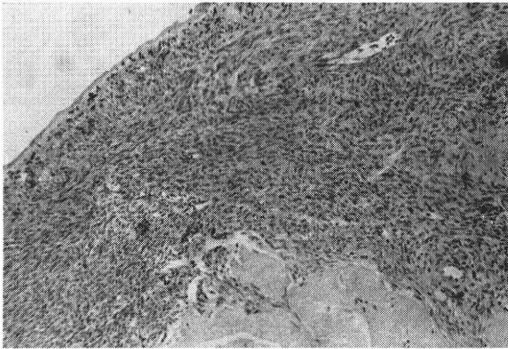


写真 1

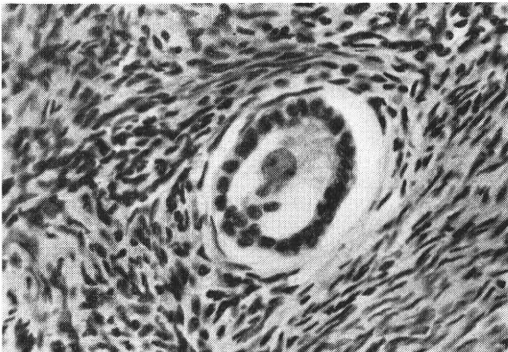


写真 2

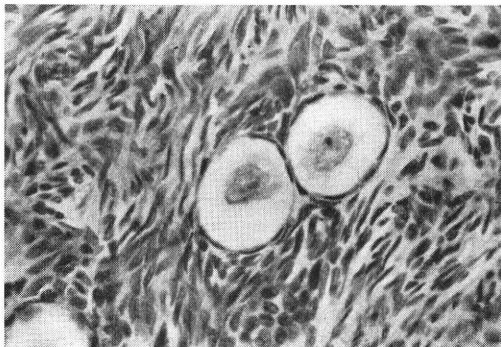


写真 3

のあつたことを示し、黄体は認められず、卵巢被膜は薄く、原始卵胞が多数認められた。写真2は400倍拡大であるが、原始卵胞は認められるが、発育卵胞、成熟卵胞は認められない。写真3も同じく強拡大であるが、やや発育した原始卵胞がみられる。他の3例も同様の所見がみられ、卵胞は発育が阻害されているとしか考えられない。

4 頸管粘液検査

頸管粘液量は図3に示す如く、いずれの薬剤でも、いずれの時期に調べても0.05~0.01 mlで、排卵時の増量はみとめられない。索系性も0~1 cmで排卵時の10~20 cmののびはみられなかつた。透明度も常に白濁しており、排卵時の卵白味の如き性状はみられない。

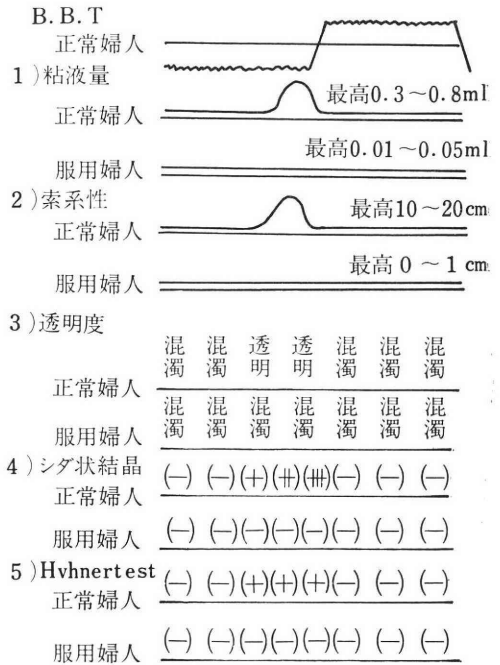


図 3 頸管粘液の検査

写真4は正常婦人の排卵時のCDS陽性例であるが、いずれの時期をとつても写真5の如く、シダ状結晶は認め得なかつた。ただS-3850服用者ではいずれの時期をとつても写真6のような非定型結晶がみられた。Huhner testはいずれの時期においても陰性であつた。

5 子宮内膜

写真7はGynovlar 13周期服用中、消褪性出血より28日目(出血の前日)の子宮内膜像である。非定型の初期分泌期像を示している。写真8、9は同症例の400倍拡大像であり、19-Norsteroid 内膜と呼ばれる組織像がみ

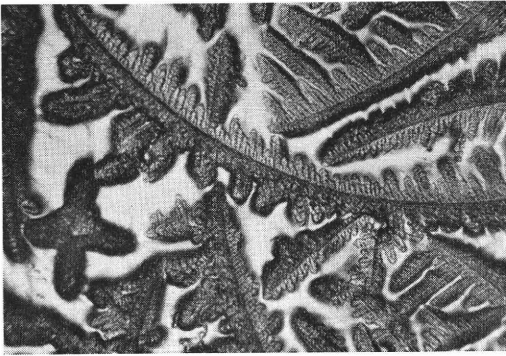


写真 4

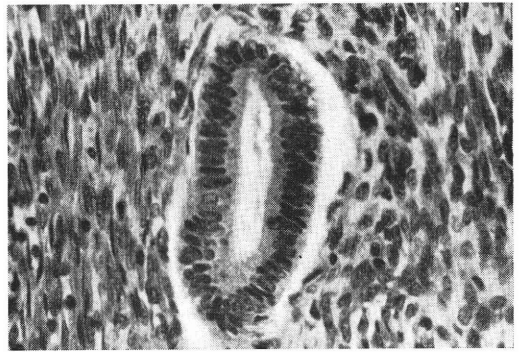


写真 8

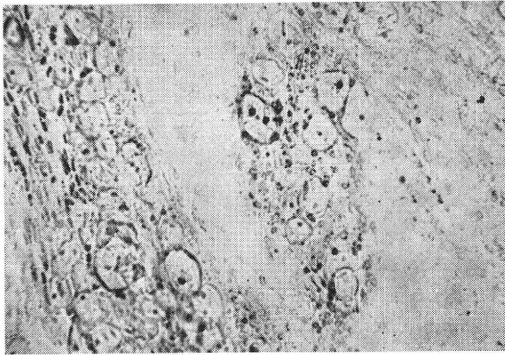


写真 5

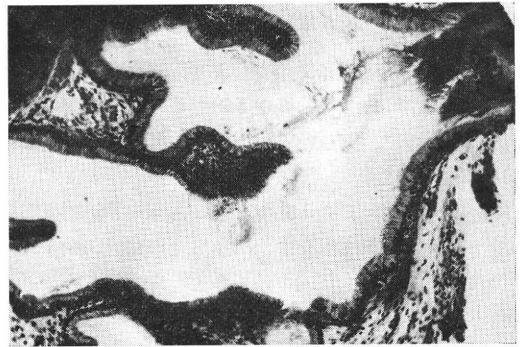


写真 9

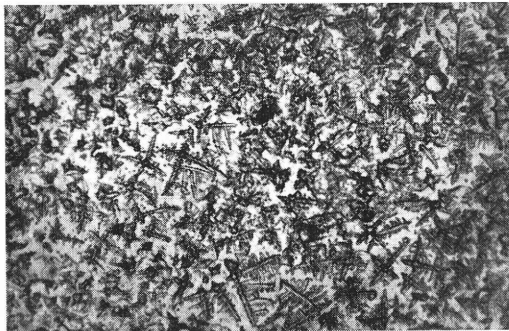


写真 6

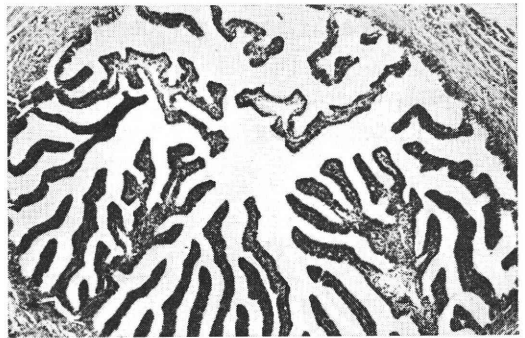


写真 10

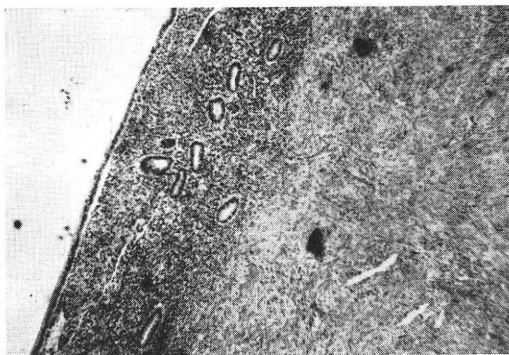


写真 7

られる。

6 卵管

写真10は Gynovlar 服用13周期目の Tuba である。Tuba の組織像に関しては異常は認められない。

以上の結果より Combination method による避妊機序は、

- 1) BBT が1相性であること。
- 2) Estrogen, Progesterone, Gonadotropin の性周期による変動がみられないこと。
- 3) Ovarium の生検で成熟卵胞及び黄体がみられないこと。
- 4) 頸管粘液の周期的変動のないこと。

5) 子宮内膜の定型的分泌期像を示さないことより、排卵が抑制されていることが考えられる。

6) また子宮内膜が非定型的初期分泌期像より發育しないことより、受精卵の着床障害が予想され、

7) 頸管粘液の周期的変化がなく、Huhner test 陰性であることより、頸管粘液への精子の進入が妨げられていることがわかった。

すなわち a) 排卵抑制作用, b) 子宮内膜の変化による着床抑制, c) 頸管粘液へ作用して精子の進入を阻止する。この三者の共同作用によつて避妊効果が100%發揮されると考えられる。

第5章 臨床成績

1) 避妊効果, 昭和39年4月より, 昭和44年6月まで289名, 延3746周期中, 妊娠2例でこの2例も服用方法を誤つたもので, 正しい服用方法をえ行なえば避妊効果は100%である。

2) 出血周期, Combination method では出血周期は27~28日型, 服用中止より出血までの期間3~4日, 出血持続日数3~4日間が最も多く, Sequential method では出血周期30~31日型, 出血までの期間5~7日, 出血持続5~6日が多かつた。服用周期が長くとも, 出血周期, 出血までの期間, 出血持続には殆んど変化はないが, 出血量は次第に減少する例が多いようである。

3) 無月経, Gynovlar で20周期, 1.6%, S-3800-C で9周期, 1.2%, S-3800-E, S-3850 では無月経は1例

もなかつた。

4) 破綻出血, 点状出血, Gynovlar で35周期, 2.9%, S-3800-C で26周期3.4%, S-3800-E で11周期2.8%, S-3850で9周期3.2%にみられた。

5) 体重変化は20歳代では殆んど増減はないが, 30歳代殊に35歳以上ではやや増加の傾向がみられた。一般に服用6周期で2kg前後, 増加する例が多く, 1年後には殆んど旧に復する例が多かつた。

6) 副作用, Gynovlar では頭痛が多く10.5%, 悪心3.9%であり, S-3800-C では悪心が2.6%, 頭痛0.4%, S-3800-E では悪心6.6%, 頭痛6.8%, S-3850では悪心5.9%, 頭痛8.5%であり, いずれも症状は軽度で服用を継続すれば軽快するものが多い。また重症の悪心, 嘔吐でも服薬を中止すればすみやかに消失し, 薬を変えれば殆んどの症例の訴えが軽快している。

7) 服用中止後の性周期, いずれの薬剤でも服用1年以内では, 大部分は翌月よりBBTは2相性となり, 頸管粘液も正常に復する。服用1年をすぎ長期に亘るものは, 個人差もあるが2~3周期で正常性周期に復するようである。

8) 服用中止後の分娩例, Gynovlar で中止後妊娠14例分娩7例, S-3800-C で妊娠9例中分娩5例, S-3800-E では妊娠2例中分娩2例, S-3850で妊娠10例中分娩8例で, 全例異常なく, 奇形児は1例も認められなかつた。

第6章 臨床検査成績

臨床検査成績は

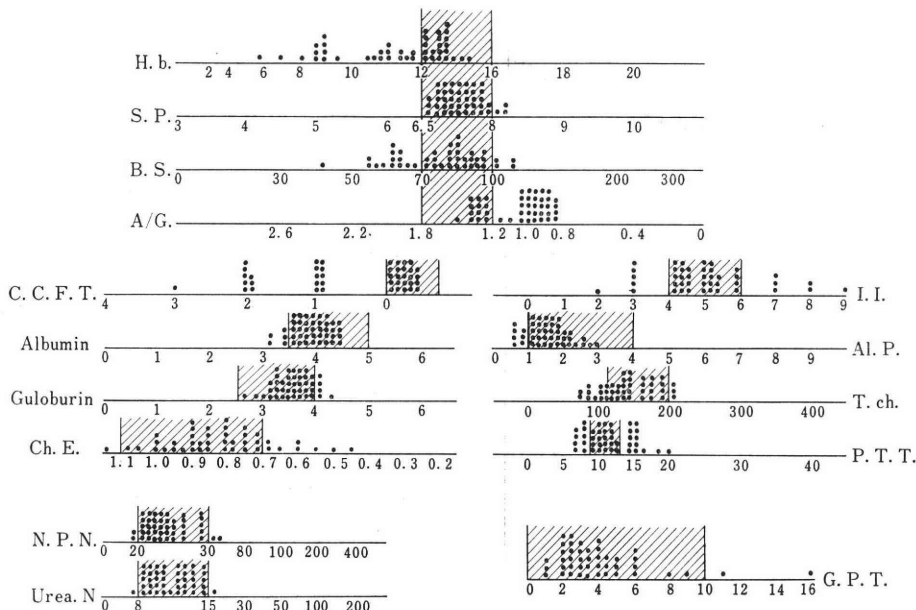


図4 [I] Blood spectrum (服用前)

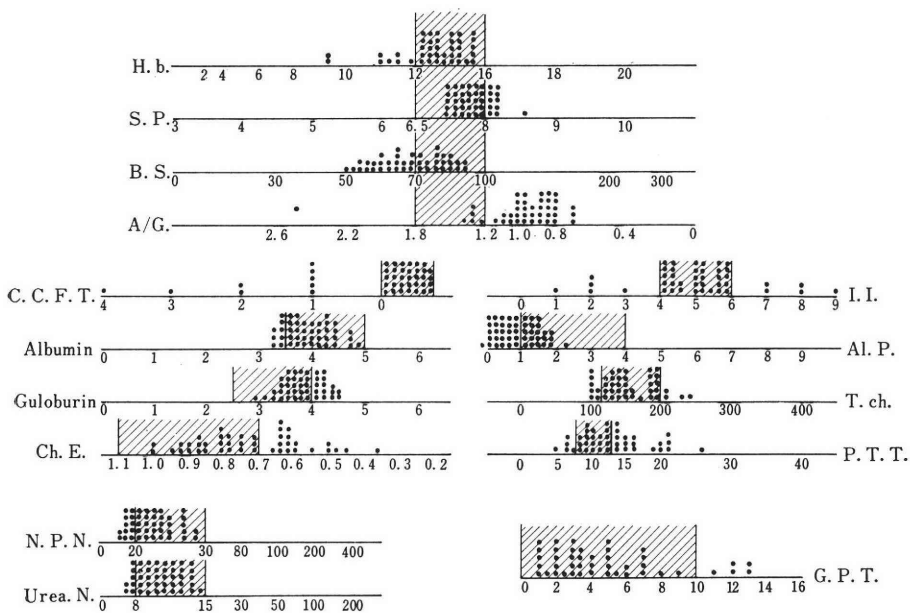


図 5 〔Ⅱ〕 Blood spectrum (13周期服用中)

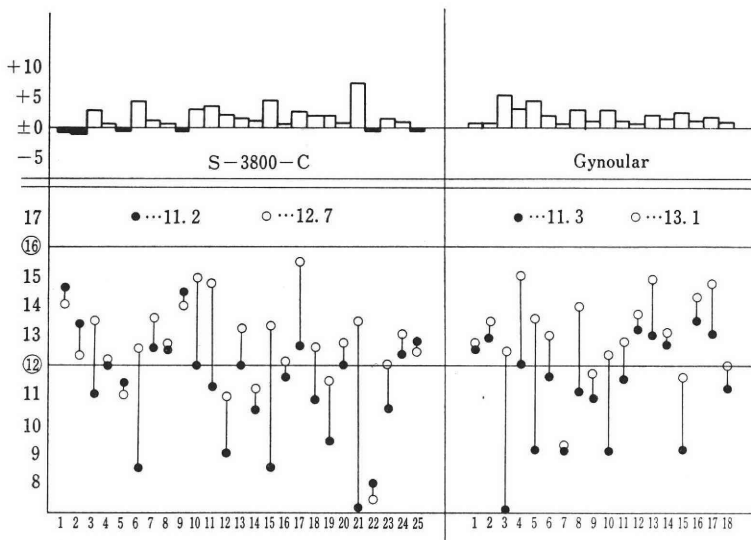


図 6 ヘモグロビンの変動

1) Gynovlar (以後Gと略す) 18例, S-3800-C (以後Sと略す) 25例の服用前検査値と13周期服用中の比較検討及び 2) Gynovlar 70例の服用前から服用4年後までの1年毎の検査成績及び服用中止後の検査成績について述べる。

図4は服用前, 図5は13周期服用中の Blood spectrum である。

1 全身状態検査

1) Hb, 服用前のGの平均は11.3 g/dl に比し, 1年後は13.1, Sは夫々11.2, 12.7と増加している。図6は

服用1年間での Hb の変動を 図示したものであるが, 上図は服用前と13周期服用中の検査値の増減を, □は増加, は■減少を示し, 下図は服用前と13周期服用中の個々の症例の比較, 横軸に夫々の症例番号, 縦軸に夫々の単位を, 2本の横黒線の中が正常範囲を表す。●が服用前, ○が13周期服用中の検査値を示す。中央の数字は夫々の平均値を示した。この表をみるに明らかに大部分が増加し, 正常範囲に復している。

図7はGの服用前, 1年後, 2年後, 3年後, 4年後及び服用中止後の値を示した。服用1年後は明らかに増

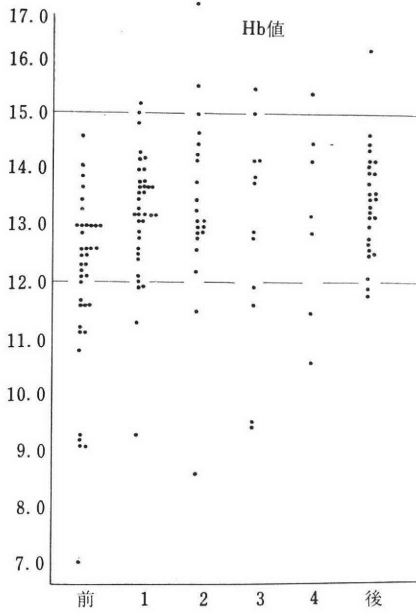


図 7 Hb 像

加しているが、正常範囲以上に増加し続ける症例はなかった。

2) SP, G の服用前は 7.3 g/dl, 13 周期では 7.6, S では 7.4→7.6 とこれも正常範囲内での増加の傾向がみられた。

3) BS, G は 7.811 mg/dl→72.7, S では 74.6→65.8 とやや減少の傾向がみられた。

4) A/G 比, G では 1.15→0.94, S では 1.11→1.00 と減少の傾向がみられ, 図 8 に示すように長期服用でも 0.8 以下に減少するものは少ないようである。

A/G

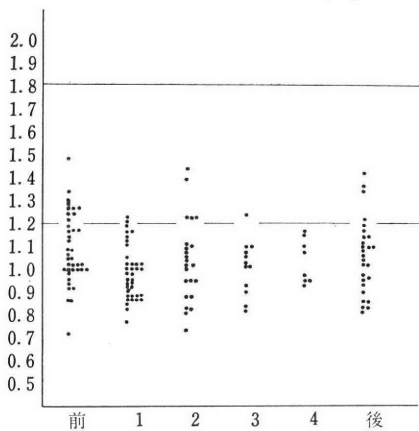


図 8 A/G 比

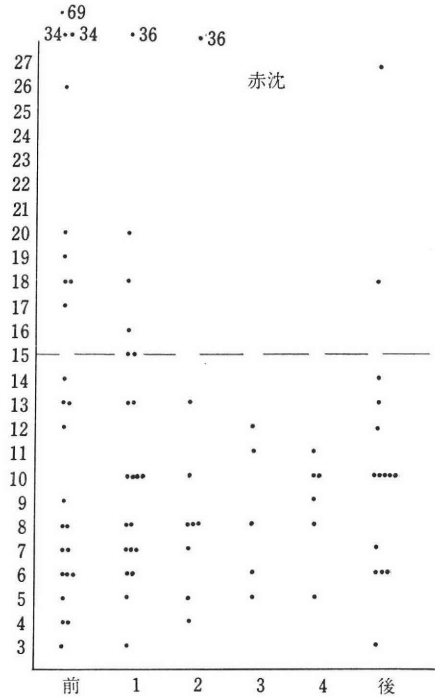


図 9 赤沈

5) Ht, G は 35.7%→39.0, S では 34.2→37.8 と増加の傾向がみられ,

6) Mcc, G は 32.8%→33.4, S では 32.3→33.4 と僅かに増加している。

7) 赤沈, G は 1 時間値 15.8→10.4, S では 17.3→11.4 と減少の傾向がみられ, 図 9 のように長期服用例では殆んど正常に復している。

2 肝胆道機能検査

1) CCFT, G では 0.7→0.2, S では 0.7→0.5 と減少しており(図10), 3例が+3, +2, +2を示したが, 他は減少例が多い。図11でも明らかに高値を示した症例はなかった。

2) Albumin, G では 3.8 g/dl→3.7 に, S では 3.9→3.8 に僅かに減少している。しかし図 12 の如く, 長期服用でも平均値内での変動である。

3) Globulin, G では 3.5 g/dl→3.9 に, S では 3.6→3.8 にやや増加の傾向があるが, A と同様に平均値内の变化である。

4) ChE, G では 0.83Δph→0.75, S では 0.83→0.72 と明らかに減少している。図13に示すように, 個々の症例をみても減少例が多い。しかし図14に示すように減少例も0.5程度までで, A/G と同様に長期服用でも, それ以上減少することはない。

5) AIP, G では 1.2u→1.1, S では 1.5→1.1 とやや

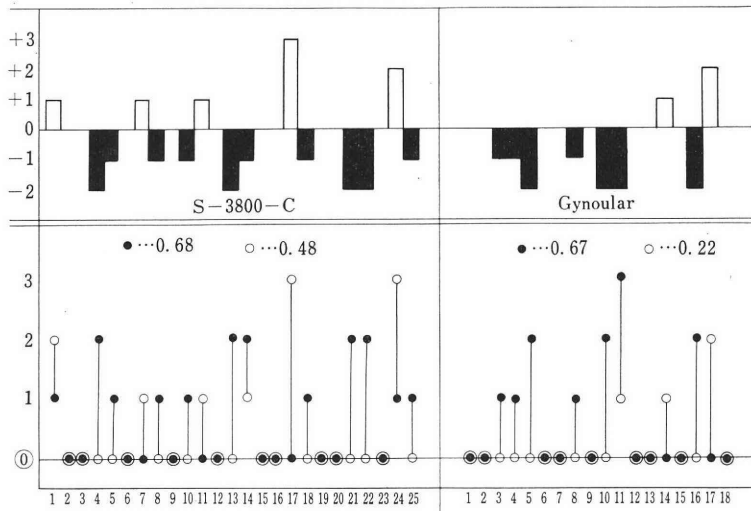


図 10 C.C.F.T. の変動

	前	1	2	3	4	後
0
1+
2+
3+						
4+						

図 11 C.C.F.T.

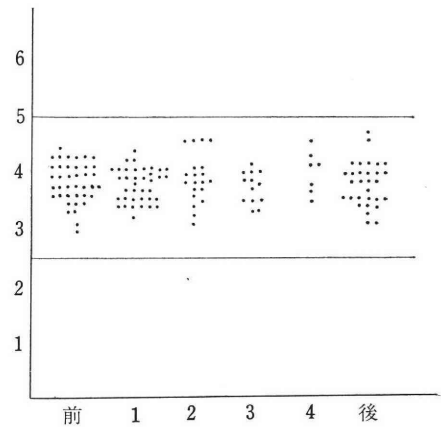


図 12 Albumin

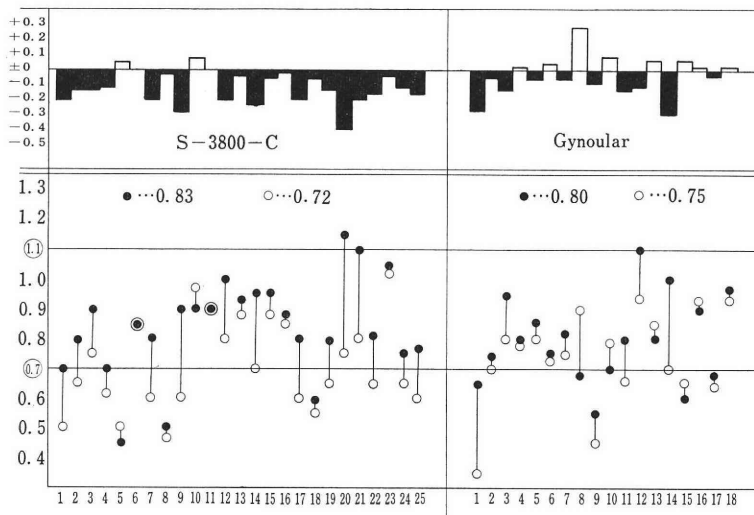


図 13 コリンエステラーゼの変動

減少の傾向を示し、長期服用例では2年目までやや減少するが、それ以後では正常に復しており、平均値以上の変動は認められない。

6) Tch, G では154.6 mg/dl→165.3, Sでは148.5→160.2と増加しているが、長期服用例では大きな変動はみられない。

7) PhTT, G では11.1 u→13.4, Sでは11.2→13.0となり、長期服用例でもやや増加の傾向がみられた。

8) 黄疸係数, 図15の如く, Gでは5.4→5.6, Sでは4.4→4.6と変化なく、長期服用例でも変化はみられなかつた。

9) BSP test, 図16の如くGの平均は45分値で2.8%

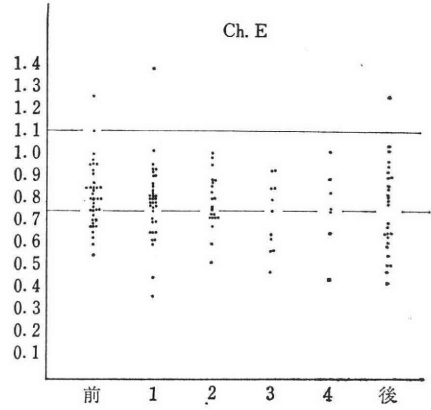


図 14 Ch E

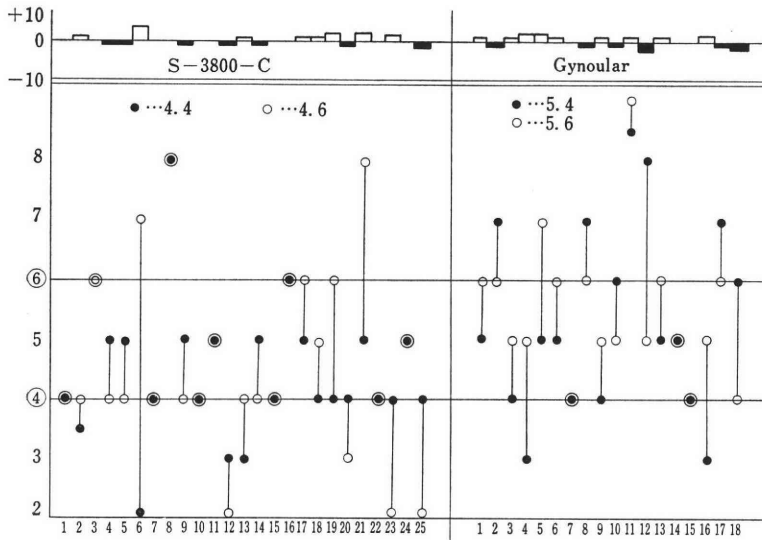


図 15 黄疸係数

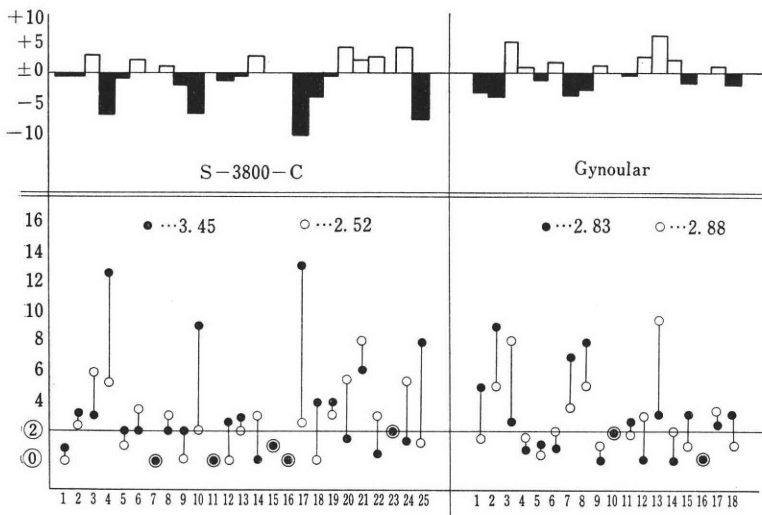


図 16 BSP test の変動

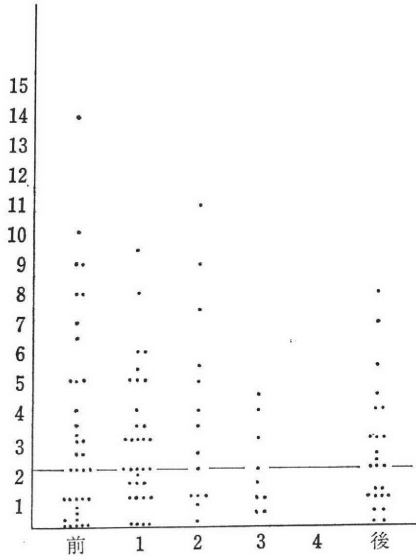


図 17 BSP

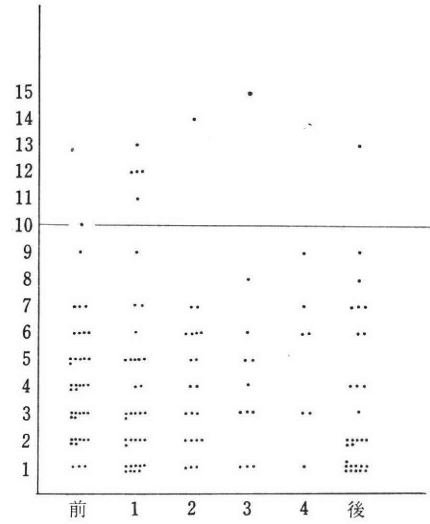


図 19 GPT

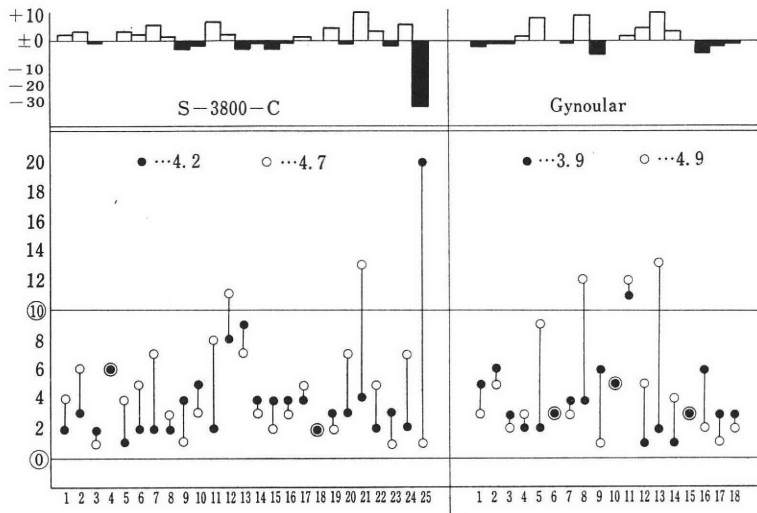


図 18 GPT の変動

→2.9, S の平均は 3.5→2.5 と減少の傾向をしめした。長期服用例でも変動はみられなかった。

10) GPT, 当院の正常値は10以下である。G の平均は 3.9u→4.9, S では4.2→4.7とやや増加の傾向がみられたが、いずれも正常範囲内であり、長期服用者でも図26の如く異常値を示したものはなかった。

11) GOT, 当院の正常値は15以下である。G では図20のように3.9u→4.9, S では4.2→4.7と、GPT と同様やや増加の傾向がみられたが、いずれも正常範囲であり、長期服用例でも図21の如く、異常値はみられなかった。

12) 高田反応, 殆んどの症例が正常であり、明らかな変化はみられなかった。

13) TTT, G では4.0u→3.6, Sでは4.7→3.6で、長期服用例でも異常は見出せなかった。

14) 尿中ビリルビン. 尿中ウロビリノーゲン, 共に異常例は認められなかった。

3 腎機能検査, 主としてNPN と UreaN, 尿蛋白, 沈査, 尿比重で検討した。

1) NPN, G では 23.6 mg/dl→23.4に, Sでは 23.6→21.3と減少の傾向がみられ, 長期服用例でも極端な減少例は認められなかった。

2) UreaN, G では11.2 mg/dl→9.8に, Sでは10.9→8.8と減少している。

3) 尿蛋白, 尿沈査には異常例は認められなかった。

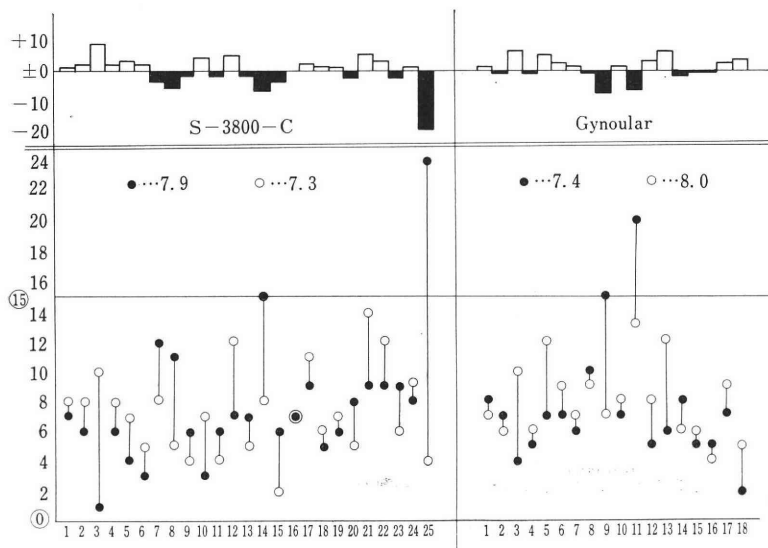


図 20 GOT の変動

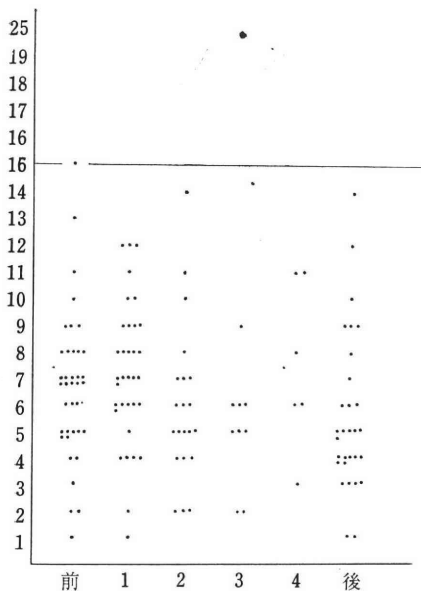


図 21 GOT

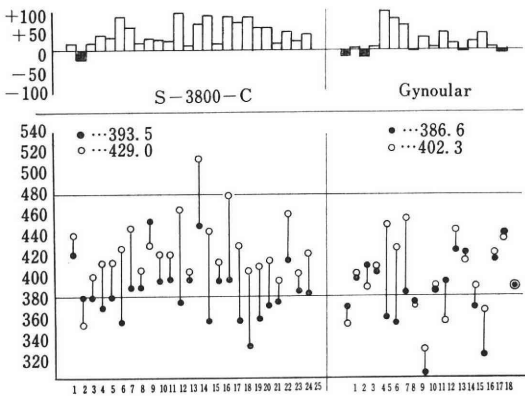


図 22 赤血球数の変動

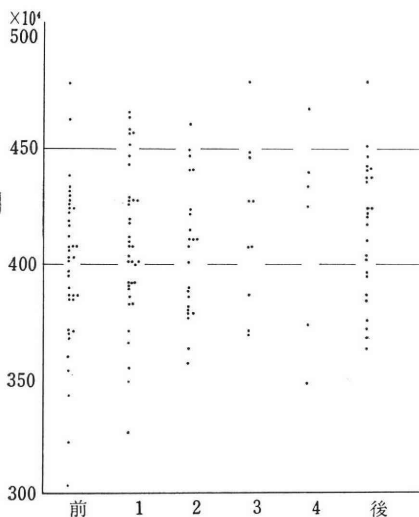


図 23 RBC

4) 尿比重, Gでは1016.3→1018.6に, Sでは1016.4→1020.3と変化は認められなかった.

4 末梢血検査

1) 赤血球数, Gでは $384 \times 10^4 \rightarrow 402 \times 10^4$ と, Sでは $393 \times 10^4 \rightarrow 429 \times 10^4$ と明らかに増加している. 図22に示すように個々の症例を比較しても明らかに増加している例が多い. 長期服用例でも増加の傾向にあり, 服用前に可成りみられた貧血患者が1年後では殆んど正常になっている. (図23)

2) MCV, G では90.7→93.9, Sでは87.0→90.8と

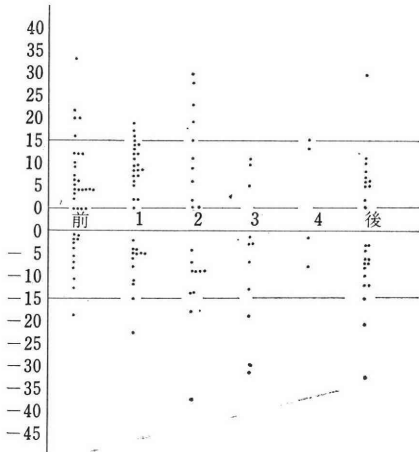


図 24 BMR

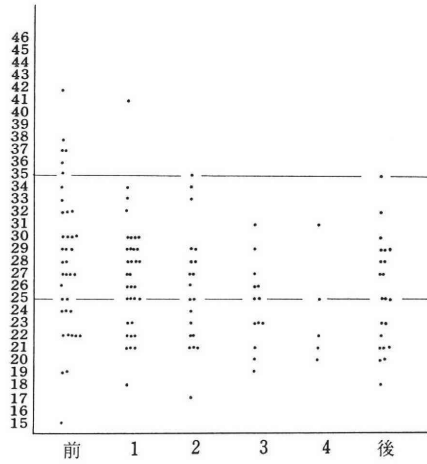


図 25 I¹³¹ Resin test

明らかな変動はなく、長期服用例でも変化はみられなかった。

3) WBC, G では6039→6950, S では5140→7072 と殆んど変化なく、長期服用例でも変化はみられず、そのAnalyse でも変化はなかった。

4) 血小板数, G では928→767, S では842→813 とこれも殆んど変化はなく、長期服用例でも変化はなかった。

5 凝固能検査

1) 毛細管抵抗試験, この検査では変化は全くみられなかった。

2) 出血時間, G では3.3分→3.1分, S では4.7分→3.8分とやや減少している。

3) 凝縮試験, G では17.9%→14.4%に, S では20.0%→16.2%と減少している。

4) 凝固時間, G では14.6分→9.8分, S では12.8分

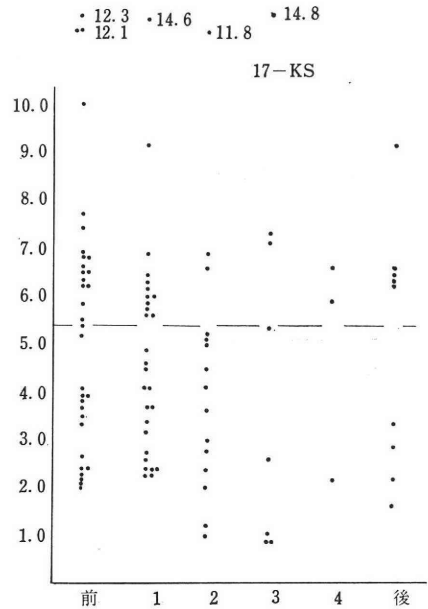


図 26 17-KS

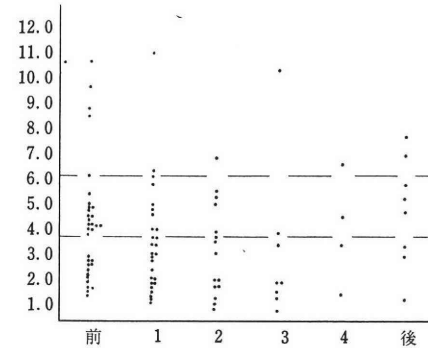


図 27 17-OHCS

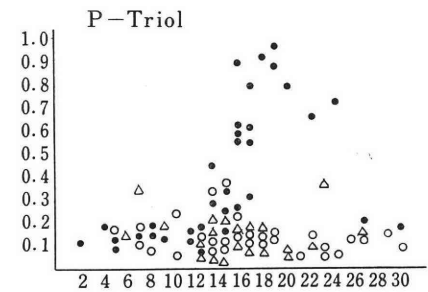


図 28 Pregnan triol (mg/d)

→10.8分と明らかに短縮している。

5) PPT Index, G では101.8→103.2, S では109.2→114.0とやや増加の傾向あり。

		血 中 ミ ネ ラ ル						
		分類	Na	K	Cl	B.c.b	P	Protein
検査時刻	正常値		136~148	3.6~5	98~105	26~32	1.4~2.6	6.5~8
	例数							
服用前	29		144.8	3.9	104.5	26.8	1.8	7.2
S-3800-C (1年後)	25		143.0	4.3	102.7	28.1	1.6	7.3
Gynobler (1年後)	18		144.3	4.2	103.6	28.1	1.7	7.1

		尿 中 ミ ネ ラ ル				
		分類	Na	K	Cl	P
検査時刻	正常値		120~250	20~40	120~250	20~40
	例数					
服用前	7		151.1	27.0	142.4	22.7
S-3800-C (1年後)	15		164.6	32.9	156.6	21.2
Gynobler (1年後)	10		181.0	32.5	173.3	24.1

図 29 ミネラル測定値

6) PTT Index, G では 112.7→115.0, S では 97.6→103.1とこれもやや増加の傾向がみられた。

6 内分泌検査

1) BMR, 全例に施行したが, 外来で検査したため個人差が甚しく, 特定の傾向は見出せなかつた。(図24)

2) T_3I^{131} Resin uptake test, この検査では服用1年後では異常例はなかつたが, 長期服用例では減少の傾向がみられた。

3) Thorn test, この検査も外来で行なつたため特定の傾向は見出せなかつたが, 時々低値を示すものがみられた。

		1~11周期群		12周期以上群	
		例数	異常	例数	異常
視力	右	12	2	18	8
	左	12	5	18	9
眼底出血		12	0	18	0
網膜浮腫		12	0	18	0
乳頭浮腫		12	0	18	0
高血圧変化		12	2	18	1
細動脈硬化性変化		12	3	18	5

図 30 視力及び眼底所見

	例数	血 圧		脈 搏 数	不整脈	聴 診	打 診	例 数	胸 部 影 撮	E・K・G
		最 高	最 低							
S-3800-C (前)	25	117.4	67.4	70.2	0	0	0	9	0	0
S-3800-C (1年後)	25	116.6	65.3	65.6	0	0	0	9	0	0
Gynovler (前)	18	119.2	67.3	73.0	0	0	0	6	0	0
Gynovler (1年後)	18	122.4	64.4	67.1	0	0	0	6	0	0

図 31 心 臓 所 見

4) 17-KS, 1年間の服用では変化はみられなかつたが, 長期服用では図26の如く, 極めて低値を示す症例が見受けられた。

5) 17-OHCS, この検査では, 1年目にやや減少の傾向あり。長期服用例では次第に減少する例が見受けられた。

6) Pregnan triol, 図28にしめすように, Pregnan-triol は抑制されており, 排卵時のピークは認め得なかつた。

7) ミネラル測定, 少数例ではあるが図29の如く, ミネラル測定を試みたが, 変化はみとめなかつた。

8) 眼科検査, 図30の如く視力検査と眼底検査を行なつたが, 少数例のため今後の検討が必要である。

9) 循環機能検査, 図31の如く異常は認めず, 長期服用例でも変化はみられなかつた。

10) 癌性変化, 子宮腔部ピランのある症例では, 定期的に検査を行なつたが, 子宮腔部, 子宮内膜の癌性変化はみられなかつた。写真は11服用前, 写真12は13周期服用中の同一症例の Portio の Probe stück である。

また子宮腔部ピランには全く変化なく, 活癒の傾向もなくまた増悪の傾向もみられなかつた。

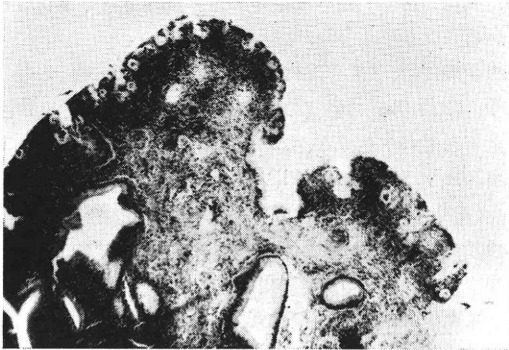


写真 11

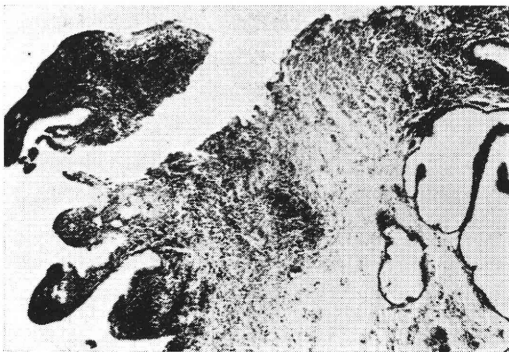


写真 12

第 7 章 避妊以外への応用

1) 月経困難症; Gynovlar, S-3800-E, Eugynon の順に効果がみられた。月経時の腰痛, 下腹部痛には, 服用中は著効をみるが, 服用を中止すれば再び旧に復するようである。頭痛, 頭重には効果はない。

2) 頻発過多月経; いずれも服用中は28日型で Man-ses menge も $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{1}{3}$ 量に減少する。服用中は効果があ

るが, 服用を中止すれば再びもとの状態になるようである。

3) 機能性子宮出血; 止血するまでは1日2錠宛, それ以後は1錠宛, 予定月経の3日前まで連続服用する。大部分の症例は1周期の服用で治癒し, 再発例をみなかつた。これも Gynovlar が一番有効で次いで S-3800-C, S-3800-E, Eugynon の順で効果が認められた。

4) 月経周期延長或は短縮; 症例が少なうてはつきりしたことはいえないが, 延長の場合は予定月経の10日前より服用を開始し, 延長希望の日の3日前で服用を中止する。短縮する場合は少なくとも1日1錠宛10日間以上服用させ, 短縮を希望する日の3日前で服薬を中止すれば効果がみられるようである。

5) 不妊症; 本剤のはねかえり作用を利用して軽度の排卵障害があり, 月経困難のひどい患者には1周期服用させ, 次周期は中止する。3例約10%に妊娠せしめ得た。

6) 貧血症; 検査の結果より服用前貧血のあつた症例が殆んど正常になっていることから避妊を希望する貧血患者には, リングよりも Oral contraception の方がより良い方法と思われる。

第 8 章 考 案

実験を行なつた Oral contraception 剤は8種類, 289名, 延3746周期であるが, そのうち Sophia C 及び Lyndiol は症例数も少なく省略する。SH 1000 はその後症例数も80例に達したので, 検討例の中に加えた。

赤須(1968), 石浜(1970)をはじめ数多くの報告がなされているが, いずれも避妊効果は100%であり, 本実験の妊娠2例も, 服用方法さえ誤らなければ妊娠することはなかつたであろう。

避妊効果については Pincs (1965) は卵巣に黄体を認めたが, 妊娠例はないと報告し, Brown (1962), Fuchs (1964) は尿中 Estrogen, Progesterone の尿中排泄量の減少を, 五十嵐 (1967) は尿中 FSH 値の減少を, 東条 (1968) は Gonadotropin の動態は Progesterone の種類で相違があるとし, いずれも排卵抑制のためと考え, また Lunenfeld (1964) は排卵抑制以外の要素も含まれていることを指摘している。また Goldzieher (1962), Zanartu (1964), Cohen (1968), Bowman (1968) は服用者の Huhner test 陰性を指摘している。

私の実験のうち, Combination method では前述の排卵抑制, 着床阻止作用及び頸管粘液の変性の共同作用によつて避妊効果を高めているが, Sequential method では, Ovulation escape と考えられる症例が10%にみられ, しかも避妊効果は100%であることより考えて, 内

膜の変化による着床阻止及び頸管粘液の変性のみでも避妊効果が得られることから、長期間排卵を抑制する Combination method より、排卵を起こしつつ避妊が行なえる薬剤の開発が望まれ、今後の Oral contraception 剤はこの方向に進歩するものと考えられる。

その最近の段階として最近 Estrogen-Progestin 剤では 1錠中の Steroid を減少させる試みが行なわれ、Gynovlar では P 3 mg + E 0.05 mg であったものが、SH1000 では p 0.25 mg + E 0.05 mg と減少しても、その臨床効果は殆んど変っていない。

出血周期は Combination method 20日投与方法では27日間、Sequential method 21日投与方法で31日間となるのに比し、Combination method 21日投与方法では28日型となり、出血持続日数は3日間、出血量も減少するに比し、Sequential method では出血持続日数5~6日間、出血量不変例が多い。しかし出血と関係なく服用する Combination method 21日間投与方法が服用し易い利点があり、更に望まれるのは、7日間休薬期間も同型異色のビタミン剤或は鉄剤を服用させることにより、28日間連続服用法を行えば、薬の吞み忘れの問題も解決できるであろう。

無月経は Gynovlar で1.6%、S-3800-C で1.2%にみられたが、S-3800-E、S-3850、SH 1000 では殆んどなく、1錠中の Steroid の量を減少させることにより、無月経は減少させ得る。しかし無月経例でも服用を継続することにより消褪性出血をみ、無月経が3周期以上続いた症例は1例のみであった。

破綻出血、点状出血はどの薬剤でもみられたが、出血と同時に服用量を2倍にすることにより防止し得た。

副作用として一番多くみられるのは悪心、嘔吐であるが、これは夕食後直ちに服用することにより減少し、服用初期に多い悪心は服用を継続することにより「慣れの現象」のためか減少し、服用4周期以後に悪心を訴えるものは少ない。頭痛は全周期に亘つてみとめられたが、これも軽度であり、鎮痛剤、精神安定剤の投与を要する程のものは少なかった。ただ注意を要するのは皮膚特に顔面における色素沈着である。症例数は少ないが、色素沈着の現われたものは直ちに服薬を中止すべきである。他の副作用の場合、服用を中止すれば1~3日で症状は軽快するが、色素沈着の強度となつたものは2~3年間服用を中止しても消褪せず、ビタミンCの大量投与或は副腎皮質ホルモンの投与でも効果はなかった。

服用中止後の性周期は長期服用でも例外を除き3周期以内で正常性周期にもどり、その後の妊娠により得た児には全く異常は認めなかった。

全身状態をみるに柴田(1965)のいう Hb, SP, BS,

A/G 比のうち、A/G 比の減少例すなわち軽度全身衰弱の症例が大多数にみられが、藤生(1967)の報告によれば、妊娠初期でも A/G 比の減少がみられ、A/G 比の減少は Progesterone 投与によつて起こり得る1現象と考えられる。栄養状態を最も敏感に反映するといわれる Hb は増加し、SP, BS, の変化なきこと、赤沈値の改善、さらに服用者は睡眠もよくとれ、食欲も出、肌のつやがよくなつたという訴えの多いことから、全身状態はむしろ改善されたと考えられる。

Peters (1958), Seelen (1958), Perez-Mera (1962), Marquardf (1961) らは Prog estin 大量投与による肝機能障害を、沢崎(1964)は経口避妊薬としての長期投与による軽度肝障害を、梅原(1967)は Progesterone の種類と投与方法によつて肝機能障害の異なることを、また Linthorst (1964) は長期服用によつても障害のないこと、岡村(1969)は肝機能障害は一過性であると報告している。

本実験では、CCFT には変化なく、Albumin の軽度減少、Globulin の軽度の増加、ChE の減少と恰も肝実質障害を想わす結果が出たが、これも妊婦特有の所見であり、II に変化なく、ALP, Tch, PhTT にも変化はなく、GPT, GOT のみは軽度の上昇はみられるが、正常範囲であり、BSP test も変化なきこと、更に TR, TTT, 尿中ウロビリノーゲン、尿中ビリルビンの変化なきこと、また例外的に1つの検査値に異常をみても、他の多くの検査値に異常なく、さらに次回の検査では異常値も正常に復していることより、1過性に肝機能障害があるとしても、服用を中止せねばならぬような肝機能障害は1例も認めなかった。むしろ服用前に軽度の肝機能障害のあつたものも、服用を継続することにより、全身状態が改善されそれに伴つて肝機能は正常に復する症例もみられることにより、軽度の肝機能障害例にも少量投与の場合には服用出来るものと考ええる。

東山(1970)他多数の発表でも腎機能の異常はみられないが、NPN, Urea N とともに軽度減少の傾向がみられる他異常はなく、末梢血検査成績をみても、RBC, Ht, Hb, MCV は明らかに増加の傾向がみられたが、WBC, 血小板数には変化はみられなかった。すなわち服用前貧血のあつた患者が1年後の検査では殆んど症例が正常値になつており、服用を継続しても正常値以上に増加することはない。換言すれば Oral contraception 剤には造血作用はないが、全身状態の改善、経血量の減少、月経周期の正常化などから、末梢血全般が改善されるものと思われる。

Jordan (1961), Woollam (1962), Honley (1962), Venning (1962), Jenkinson (1962) らによつて血栓性静

脈炎の発生が報告されて以来血液凝固能について種々の報告がある。Tansk(1962)は抗出血作用のあること、山下(1959)は凝固能について、植田(1965)は S-3800-B の凝固能亢進について詳述しているが、未だ定説はない。本研究でも、毛細管抵抗試験には変化なく、出血時間、凝固時間はやや短縮し、凝縮試験、PPTI, PTTI, では服用前に比較して凝固能の亢進をみとめているが、いずれも正常範囲であり、臨床的にも血栓性静脈炎の発生は 1 例もなかった。血液凝固能には未だ確認出来る検査法のない現在、この問題については、今後の検討が必要である。

BMR では個人差がひどく、特定の傾向はみられなかったが、T₃ Resin test, 少数例ながら PBI では異常は認められず、Estrogen-Progestin 剤での甲状腺機能には変化認められなかった。

副腎皮質機能検査としての Thorn test (4 時間法) では特定の傾向はみられず、低値を示す症例が散見されたが、17-KS, 17-OHCS では 3 年目頃から次第に減少し、同時に ACTH 注射で薬疹または軽度のショック症状を起こした症例もみられ、副腎皮質機能は長期間服用で次第に反応しなくなる症例があるようにも考えられる。

Pregnan triol は服用と同時に減少した。副腎皮質機能検査に関しては今後共長期服用者の詳細な検討が必要である。

ミネラル検査及び眼科検査では症例数も少く、私の行った検査では異常はみられなかった。

東山(1970)は血圧上昇例 3 例を報告しているが、血圧上昇例は一例もみられなかった。

子宮腔部、頸管及び子宮内膜の癌性変化について 1 例の発癌例もみられなかったが、この点もさらに長期間の追求が必要と思われる。

以上の実験成績を利用して、避妊を希望する月経困難症患者に服用させたところ、腰痛、下腹部痛には服用中著効を得たが、子宮内膜症の 1 例のみは無効であった。疼痛は服用中はなくなるが、6 カ月以内の服用で中止すれば翌月より、1 年以上服用者では 2~3 周期で再び発現する。しかし 1 時的にせよ疼痛が消失することは患者の心理面によい結果をもたらし、服用中止後の疼痛は服用前に比しやや弱いようである。

過多頻発月経に使用して服用中は著効を得たが、服用を中止すれば症状は再び発現する。

機能性出血に使用する場合には、止血までは 1 日 2 錠宛、止血すれば 1 錠に減量して予定月経の 3 日前まで服用させている。患者は出血に対して非常に敏感で止血と同時に服用を中止すれば 3~4 日後に消褪性出血を来たし、再び服用し、中止すればまた出血する。このような

悪循環を繰返す患者が多いので、私は予定月経の 3 日前まで服用させ、予定月経項に消褪性出血を起こすよう努めている。機能性出血に関しては 1 周期の服用のみで有効である。

Goldzieher (1966) は服用忘れが妊娠し易いことを報告している。私の症例では月経困難症を有する不妊症患者に Oral-contraception 剤を服用させ 1 周期で中止する。次周期にはねかえり現象で自然排卵が起こり 3 例が妊娠した。Sequential method のはねかえり現象では散発性無排卵周期症のみしか妊娠させ得なかったが、Combination method では第 1 度無月経の症例まで妊娠させ得た。しかしこれも 1 周期服用で中止すべきであつて、長期間試みる方法ではないようである。

貧血症があつて避妊を希望する患者には、Oral contraception を試みるべきで、1 年間の服用で殆どどの症例の貧血が回復している。

結 語

1) 289 例、延 3746 周期に Oral-contraception 剤を投与し、服用方法を誤つた 2 例が妊娠したが、正しい服用方法さえ行なえば避妊効果は 100% である。

2) 避妊機序は a) 排卵抑制作用, b) 子宮内膜の変化による着床抑制, c) 頸管粘液へ作用して精子の進入を阻止する。この 3 者の共同作用によつて避妊効果が 100% 発揮されると考えられる。

3) 種々の検査を行なつたが、みるべき副作用はなかった。ただ色素沈着をみとめた場合、直ちに服薬を中止すべきである。

4) 副腎機能検査については今後の追求が必要である。

5) 避妊法以外に月経困難症、過多頻発月経、機能性出血、月経周期の移動、不妊症に応用し効果をみとめた。

6) 貧血症、月経困難症、過多頻発月経のある患者が避妊を希望した場合 Oral-contraception 剤の使用が望ましい。

稿を終るに御指導、御校閲を賜つた恩師藤生太郎教授に感謝致します。

本文の要旨は昭和 44 年度日産婦山口地方部会で発表した。

参 考 文 献

- 1) 赤須文男他：薬物療法, 1(3): 43(1968).
- 2) 藤生太郎他：産婦治療, 14(3): 626(1967).
- 3) 石浜淳美他：産婦治療, 21(2): 209(1970).
- 4) 五十嵐正雄：第 19 回日本産科婦人科学会総会宿題報告要旨(1967).
- 5) 小林隆：日産婦誌, 19(10): 1287(1967).

- 6) 小林拓郎他：産と婦，35(11)：121(1968).
- 7) 岡村博行：日産婦誌，21(1)：83(1969).
- 8) 沢崎千秋他：産婦治療，9(5)：591(1964).
- 9) 柴田進：臨床生化学診断法，82(1965)金芳堂.
- 10) 東山秀声他：日不妊会誌，15：34(1970).
- 11) 東条伸平他：産婦の世界，20：577(1968).
- 12) 植田安雄他：最新医学，20：3009(1965).
- 13) 梅原千治：ステロイドホルモン，700(1967)南江堂.
- 14) 山下大蔵：鹿児島医学会誌，10：157(1959).
- 15) Brown, J. B. et al.: J. Endocr, 25: 331 (1962).
- 16) Bowman, J. A.: Amer. J. Obst. Gynec., 102: 1039(1968).
- 17) Cohen, M. R.: Fertil., Steril., 19: 405 (1968).
- 18) Fuchs, F. et al.: Int. J. Fertil, 9: 147(1964).
- 19) Goldzieher, J. W.: Med. Proce, 12: 320 (1966).
- 20) Goldzieher, J. W. et al.: JAMA, 180: 359 (1962).
- 21) Honley, H. G. et al.: Brit. J. Surg. 50: 64 (1962).
- 22) Inhoffen, H. H. et al.: Ber, 71: 1024(1938).
- 23) Jordan, W. M.: Lancet, 11: 1146(1961).
- 24) Jenkinson, C. M. et al.: Lancet 11: 512 (1962).
- 25) Linthorst, G.: Brit. Med. J. 2: 920(1964).
- 26) Lunenfeld, B.: Int. J. Fertil., 9: 167(1964).
- 27) Marquardt, G. H. et al.: J. Amer. Med. Assoc, 175: 821(1961).
- 28) Perez-Mera, R. A. et al.: New. Engl. J. Med. 267: 1137(1962).
- 29) Pincus, G.: Acta Endocr. Suppl. 28: 18 (1956).
- 30) Peters, J. H. et al.: J. C. Endocr, 18: 114 (1958).
- 31) Seelen, J. C.: Clinic Endocr, 18: 1137 (1958).
- 32) Tansk, M.: 日産婦誌., 14: 728(1962).
- 33) Venning, G. R.: Brit. Med. J. II: 478 (1962).
- 34) Woollam, D. H. M.: Brit. Med. J. II: 236 (1962).
- 35) Zanartu, J.: Int. T. Fertil, 9: 225(1964).

Clinical Studies on Oral contraception

Hideo Matsuzaki

(Dept. Obst. & Gynec., Yamaguchi Univ. School of Med.)

Oral contraception was investigated on its

pharmacological mechanism, clinical efficacy and side effects appearing in long-term users. Its possible indications other than contraception were also studied.

The oral contraceptives used were 1) norethisterone acetate+estradiol, 2) norethindrone+mestranol and 3) chlormadinone acetate+mestranol. They were 100% effective, unless wrongly medicated, for contraception in 289 cases treated over a total of 3746 cycles.

Medication was performed by the combination and sequential methods. The former method simultaneously inhibited all 3 factors; ovulation, nidation and sperm penetration through the cervical mucus. In the latter, ovulation escape was observed occasionally, but 100% contraceptive efficacy was secured by inhibiting nidation and sperm penetration through the cervical mucus.

Among the longer-term users, general conditions were improved in most cases and no ill effects were observed in the liver-function tests. The bleeding tendency showed a mildly promoted coagulability but no episode of thrombophlebitis was recorded. Some patients had anemia before medication, but all showed normal peripheral blood pictures in the test performed later than 1 year of medication. No abnormal findings were observed in the renal and thyroidal function tests, blood and urinary levels of the minerals, circulatory function tests and as well in the ophthalmological tests performed on a small number of cases. The adrenal showed a slight functional decline and the urinary excretions of gonadotropine, estrogen and progesterone were decreased. None of the patients treated were suffered from carcinoma of the uterine cervix, uterine corpus and breast.

After cessation of medication, normal menstrual cycles were resumed within 3 months, and no malformation was observed in any of the children delivered of by the women who had taken the pills for more than 1 year.

As for the possible additional indications, all anemic users recovered normal conditions in the tests performed later than 1 year of medication, and a majority of patients with dysmenorrhoea obtained symptomatic relief during medication. Cycle irregularities and functional uterine bleeding were normalized after 1 to 2 cycles of medication. Among patients with sterility, pregnancy was obtained after stop of medication.

APPROACH TO THE POST-NIDATION STAGE BY THE ULTRASONIC DOPPLER TECHNIQUE

Rihachi IIZUKA, Tsuyoshi MOROHASHI, Ken NEMOTO,
Toshiaki ICHIKAWA and Kazuo YAMANAKA

Department of Obstetrics and Gynecology
School of Medicine, Keio University

Summary: A recent addition to the diagnostic armamentarium of the physician is a low-intensity, high frequency, continuouswave ultrasound unit which utilizes the Doppler principle to detect intrauterine movement.

The fundamental studies were carried on, using the laparotomized pregnant rabbits on the 14th post-coital day, as the 7th day after mating represents the stage of implantation or nidation. Upon the basis of these animal experiments, 62 pregnant women, by means of artificial insemination, were selected for investigations.

The Doppler signals, reflected from the fetus of the laparotomized pregnant rabbit, were analyzed by the Vibralyzer. An appreciable time-space pattern (vibragram) is illustrated in Fig. 4, analyzed with high pass filter of the cut-off frequency of 600 Hz, on the 14th day after copulation. Further, on frequency analysis by the Zero Crossing Counter, an appreciably noticeable pattern is found to be obtained by application of the low-pass filter of 1600 Hz (Fig. 7).

Based upon the facts of these animal experiments, the ultrasonic Doppler Fetus Detector-Model 201 was made, whose transducer was newly developed through investigations both to obtain good S/N and to make an efficient use of ultrasonic wave energy, that is, to find the maximum of efficiency with the minimum of influence upon the fetus exerted by the ultrasonic wave energy.

With the Model 201, evidence of fetal life was obtained earliest on the 38th day, subsequent to the estimated date of ovulation, in high phasic sequence of the basal body temperature, and fetal life and pulse rate could be identified 100 per cent on the 60th B.B.T. high phasic (Fig. 9 & 10).

It is anticipated that the future development and improvement of method and apparatus, along with investigations on low power levels of the diagnostic ultrasound, will open up fresh possibilities for diagnosis of pregnancy before many biologic endocrine tests for pregnancy become positive.

Introduction

The ultrasonic Doppler Fetus Detector has come into a wide practical use, while, on the other hand, efforts have been made to introduce a more efficient, rational and scientific management which eliminates some of the complications related to the probability of the undesirable side effects of the ultrasonic wave energy or its damage to living tissues.

Much of the following discussion will focus on several of the basic problems, rather than the various aspects of this subject, presented during animal experiments in a newly developed low-intensity ultrasonic fetal heart detector, which should be primarily solved for the perfect management of the whole course of pregnancy, including the earliest diagnosis of pregnancy and the delivery monitoring; though, of course, this detector system has been prepared for the

pregnant cases by means of artificial insemination through its clinical application and evaluation.

Materials and Methods

Consideration should first be given to influences upon the fetuses exerted by the ultrasonic wave energy; so, the fundamental studies were carried on by using the laparotomized pregnant rabbits on the 14th day after mating, as the 7th day after copulation represents the stage of implantation or nidation.

Upon the basis of these animal experiments, sixty-two pregnant women, by means of artificial insemination, were selected for investigations as to the main indications of the clinical application of our newly designed low-intensity ultrasonic Doppler heart beat detector and its clinical evaluation: (1) diagnosis of pregnancy; (2) early indication of fetal life; (3) intermittent observation of the rate and rhythm of the fetal pulse. And, an estimate of the date of ovulation was based upon the reliable data as a whole obtained from the basal body temperature, and such copulatory responses as types of cervical mucus, the smear indices of cervical secretions, vaginal and endometrial cytology.

The detector system is illustrated by the block diagram in the Fig. 1. As a ultrasonic rheograph, Doppler Rheograph Experimental Model (Nippon Electric Co. Ltd.) was used for investigation on the dynamics of fetal circulation; the frequency of which is 5 MHz, whose transducer measures 5 mm in diameter.

The ultrasonic fetal Doppler signals obtain-

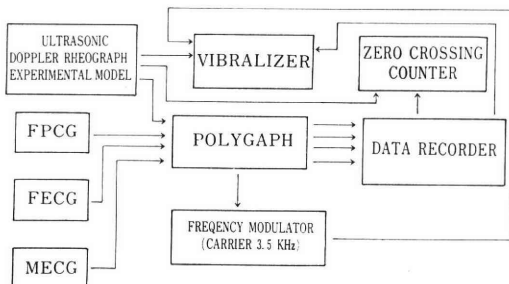


Fig. 1. Blockdiagram of the system.

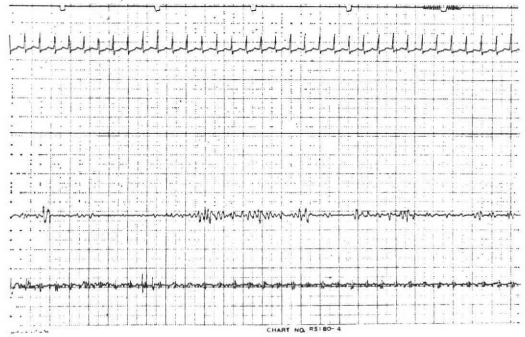


Fig. 2. An example of simultaneous recording on the 21st post-coital day.

From top to bottom: Time; FECG; Ultrasonic fetal Doppler signals; FPCG.

ed from the Doppler Rheograph Exp. Model were picked up by our polygraph (RM-150, Nihon Kodan Co. Ltd.) (demonstrated in the Fig. 2), and simultaneously recorded by the data-recorder into the electromagnetic tape, SDR-41 (Nihon Kodan Co. Ltd.), along with the fetal electrocardiogram (FECG), fetal electrophonocardiogram (FPCG), and the maternal electrocardiogram (MECG).

The frequency analysis of Doppler signals was attempted on the pattern representations of Doppler signals by the Vibralyzer (Sub-Audio Frequency Spectrum Analyzer, Kay Electric Co. Ltd.), which are called Vibrogram or Sonagram, and by the Zero Crossing Counter (Nippon Electric Co. Ltd.).

Results

(1) An investigation of frequency spectrum.

An attempt was made, by means of the Vibralyzer, to analyze the ultrasonic Doppler signals obtained from the fetal hearts of the laparotomized pregnant rabbits. These examinations resulted in the discovery of marked blocking of the time-space patterns, that is, a remarkable decrease in the highest frequency components (Fig. 3). It was found that the audio frequency amplifier was saturated with an abundance of lower frequency components. Then, the high-pass filter, having 42 db/octave attenuation slope, was inserted, and several cut-off frequencies were tried. Thus, an appreciable time-space pattern was obtained at the cut-off

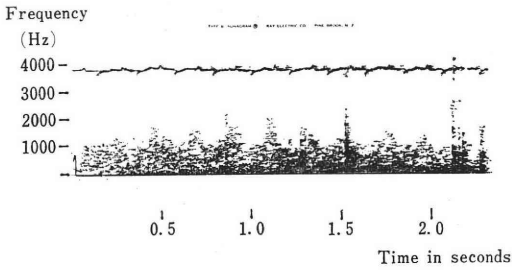


Fig. 3. Vibragram on the 14th post-coital day. A remarkable decrease in the higher frequency components, showing a marked blocking on the time-space patterns, because of the frequency amplifier saturated with large lower frequency components.

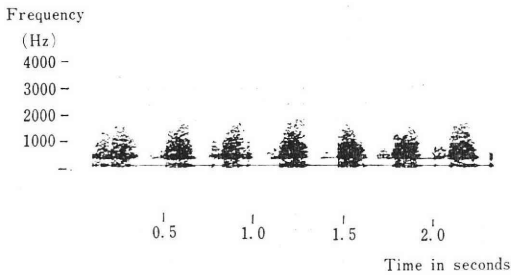


Fig. 4. Vibragram, analyzed with high-pass filter of the cut-off frequency of 600 Hz, on the 14th day after copulation. Each amplitude of frequency component is shown in the lights and shades at Z-axis.

frequency of 600 Hz (Fig. 4). The section-pattern, which is another mode of presentation by the Vibralyzer, proved that the highest frequency extended to the range of more than 2000 Hz by application of the High-pass filter, whereas lower frequency components still remained (Fig. 5).

In addition, this experimental fact was supported by the results of the frequency analysis, analyzed by a bandpass filter, of the Doppler signals obtained from the superficial ramus of the human radial artery through a commercial 2.5 MHz Doppler instrument (Fig. 6).

In the next place, at the cut-off frequencies of 3200 Hz, 1600 Hz, and 800 Hz, an attempt was made by means of the Zero Crossing Counter, where there were applied Low-pass filters with sharp attenuation slope of

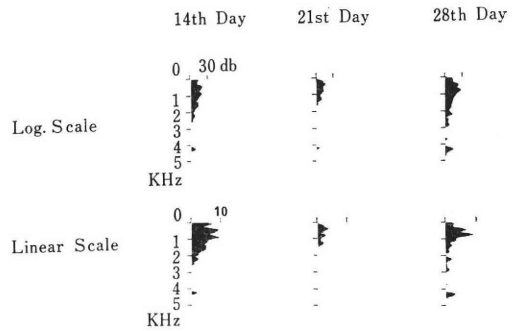


Fig. 5. The Section Pattern, on the 14th, the 21st, or the 28th post-coital day.

Frequency spectrum, produced by fixing the axis of time at the peakpoint of frequency of the time-space pattern: Ordinate, frequency; abscissa, amplitude; Log. scale, the logarithmic scale of amplitude; Linear scale of amplitude.

Observe the 14th day: by application of the high pass filter, the highest frequency extended to the range of more than 2,000 Hz.

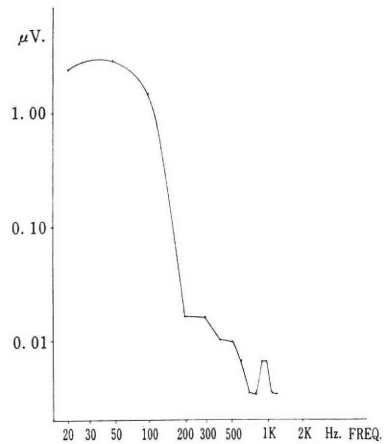


Fig. 6. Frequency analysis (human radial artery, superficial ramus).

Ordinate; output voltage, peak to peak of frequency analyzer. Abscissa; frequency.

A marked increase in lower frequency components, compared to higher frequency components. Analyzed by a bandpass filter. In this case, the ultrasound frequency is 2.5 MHz.

about 36 db/octave, to analyze the ultrasonic Doppler signals obtained from the fetuses of the laparotomized pregnant rabbits. On fre-

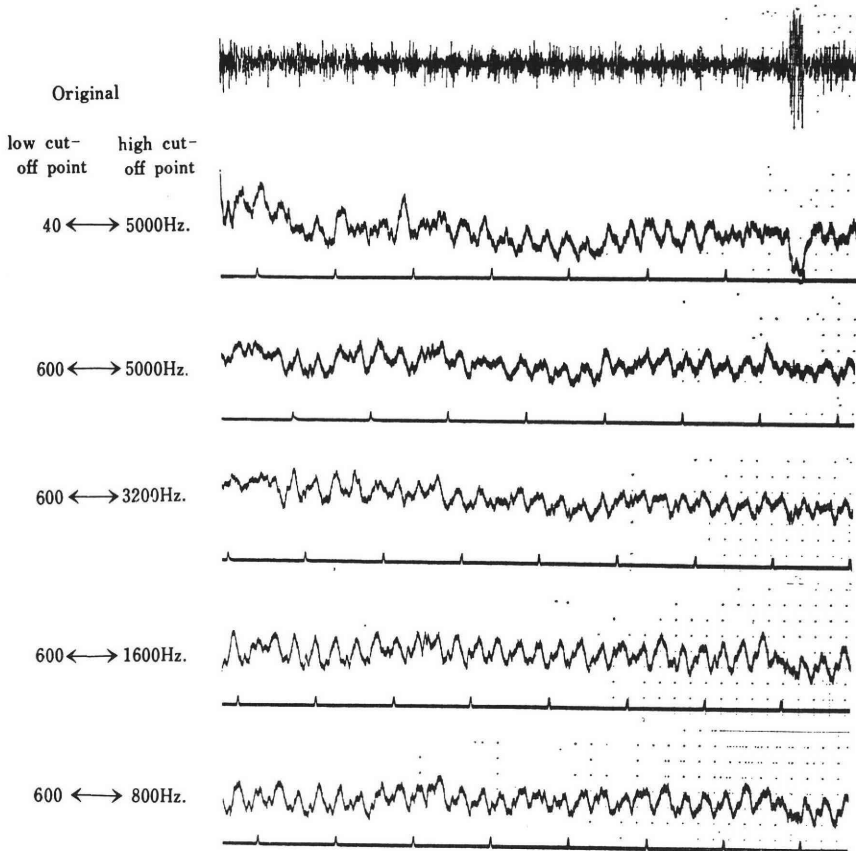


Fig. 7. Patterns by the Zero Crossing Counter.

From top to bottom: time; original Doppler signals; examples with high-pass filters and low-pass filters. The original Doppler signals are considered as the signals, mostly from the valvular movements of the fetal heart, partly including reflections from the dynamics of the fetal cardiac circulation. An appreciably noticeable pattern is found to be obtained by application of the low-pass filter of 600 Hz through 1,600 Hz. The ultrasonic frequency is 5 MHz.

frequency analysis, it gave the following result; at the cut-off frequency of 1600 Hz, such an appreciable pattern was obtained as shown in the Fig. 7.

Various considerations have been taken into account: that is, especially, the fact that the above-described results were given, primarily, by experiments on living animals; and secondly, given through means of the Doppler Rheograph Experimental Model with its test frequency of 5 MHz, whose transducer measures 5 mm in diameter. And besides, while consulting several of the recent articles for a review of the literature, the following ultrasonic Doppler fetal heart detectors of three kinds have recently been

completed.

The Doppler fetal heart detector-Model 101 W, (which will later be described as the Detector-Model 101 W), has a broad frequency spectrum, and it is a modification of the standard type. The Detector-Model 101 C is now commercially available. And then, the newly designed one has tentatively been developed. Its denomination is the Detector-“Model 201”, (Fig. 8).

(2) Investigations on the probe developed and employed for the ultrasonic Doppler Fetal Heart Detector-Model 201.

(a) To obtain good S/N (signal to noise ratio), both the transmitter and receiver elements of the probe (transducer) were

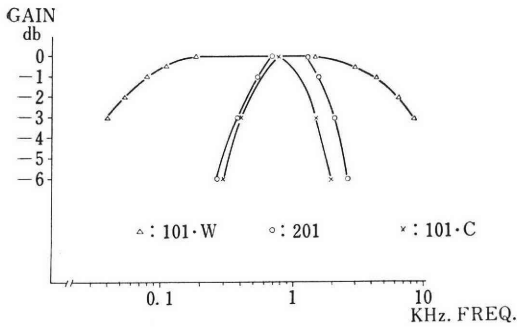


Fig. 8. Frequency characteristics of low frequency amplifier.

101-W : the Detector-Model 101 W, with a broad frequency spectrum, a modification of the standard type.

101-C : the Detector-Model 101-C, commercially available at present.

201 : the newly designed ultrasonic Doppler Fetal Detector-Model 201.

positioned under spacer and surrounded with the acoustic shield, whereby the noise echoes were almost rejected. The value of the acoustic impedance of the surface spacer lies between those of the human tissue and the element to give a good acoustic impedance matching.

(b) To make an efficient use of ultrasonic wave energy, the transmitter and receiver elements formed a certain fixed angle with each other, so that the axes of these elements (that is, the directed and reflected ultrasounds) might cross at the fetal heart, at a necessary depth for a ultrasonic diagnosis.

(c) A complete static and acoustic shield was furnished between both the elements, to secure the non-leakage of ultrasound from the transmitting to the receiving side.

(3) The ultrasonic wave energy.

The intensity of the ultrasonic wave energy on the surface of the probe, thus tentatively made, of the Ultrasonic Fetal Heart Detector-Model 201 was measured at the Research Laboratory of the Industrial Sciences, University of Osaka (Prof. Dr. Katsuya Yoshioka). The intensity was found to be about 5.3 milliwatts per square centimeter, which is reduced to one-half or one-sixth as compared with the intensity values of the standard types commercially available.

This fact revealed that the intensity of about 5.3 mW/cm², in the case of the diagnostic application of this Model 201 for the earliest stage of pregnancy, would be appreciably far below conservative estimates of intensities sufficient to produce the undesirable side effects or damage to living tissues, suggesting that this model could be operated, as an applied means of the delivery monitoring, about two or six times longer than the instrument of present routine clinical use, and without its adverse effects upon the living bodies.

(4) Clinical material studied.

As a well-appreciable time-space pattern was obtained by a clinical application of the Model 201, thus developed, for the earliest stage of human pregnancy, the next step to approach was to search after whether the detection rate of the earliest evidence of fetal life by this Model 201 would be superior to that of the instrument used, even if the ultrasonic wave energy of this Model 201 became reduced in intensity.

Investigations were carried out by the Model 201 in the sixty-two carefully selected human pregnant cases, by means of artificial insemination, with the estimated date of ovulation, which could be clearly discriminated, judging from the basal body temperature and such copulatory responses as types of cervical mucus, cervical smear indices, vaginal and endometrial cytology. And furthermore, the number of pregnant days (days gestation) was strictly calculated by measurement of elapsing of time in high phasic sequence of the basal body temperature.

(a) In the examination by using the working Model 101 W, the earliest evidence of fetal life and pulse rate could be identified on the 80 th day or more, subsequent to the estimated date of ovulation, in high phasic sequence of the basal body temperature, (which will be later abbreviated to the 80 th B.B.T. h.p.). This equipment was found to be under the marked influence of artifacts.

(b) With the working Model 101 C, evidence of fetal life was determined earliest on the 47 th B.B.T. h.p., and the outcome was correctly predicted for 100 per cent of all cases on the 76 th B.B.T. h.p. (Fig. 9).

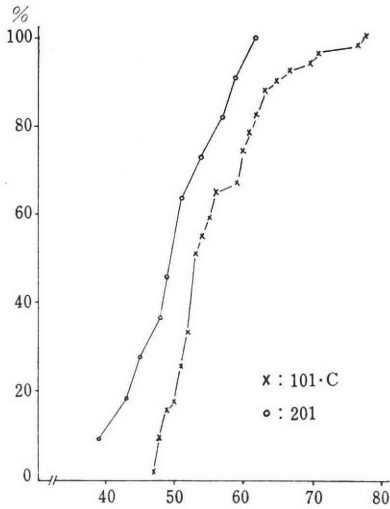


Fig. 9. Clinical Evaluation: A comparison of the relative efficiency of the Detector-Model 101 C and the Detector-Model 201 for detecting fetal life.

Ordinate, detection rates. Abscissa, days gestation, subsequent to the estimated date of ovulation, in high phasic sequence of the basal body temperature.

With the Detector-Model 201, evidence of fetal life was determined earliest on the 38 th day; while, with the Detector-Model 101 C, earliest on the 47 th. And, the Model 201 yielded 100 per cent of positive tests on the 60 th; while the Model 101 C, on the 76 th. Values are statistically highly significant ($p < 0.01$).

(c) With the low-intensity ultrasonic Doppler Fetal Detector-Model 201, evidence of fetal life was obtained earliest on the 38 th B.B.T. high phasic (Fig. 10), and fetal life and pulse rate could be identified 100 per

cent on the 60 th B.B.T. h.p. (Fig. 9).

(d) Further, the results by the Model 201 are significantly different from those by the Model 101 C, and values are statistically highly significant ($p < 0.01$).

Comment

In the field of medical diagnostic ultrasound, frequencies in the range of 1 MHz to 15 MHz per second are commonly used, which are imperceptible to the human ear, much higher than audible sound. However, when ultrasound waves strike a moving object (i.e., fetal heart), their frequency is altered and audible difference (Doppler beat or Doppler signal) occurs between the transmitted and reflected waves. Through Doppler signals by the ultrasonic Doppler technique, blood flow in large vessels, placenta, or fetal valvular movements may be detected within the hearing range of the normal ear, as illustrated in Fig. 7.

Based upon the facts of Fig. 6. and Fig. 7., and closely connected with the facts of audibility curve in man, in practice, the frequency characteristics of the low-intensity ultrasonic Doppler Fetal Detector-Model 201 was made to be rather flattened between the frequency range of 400 Hz and 3000 Hz, the readiest for the fetal heart detection in its clinical application, and with the attenuation by about 12 db/octave out of this range.

The uppermost of the Fig. 7. is the recording of the original Doppler signals with direct pen writing recorder. And, it is presumed that an appreciably noticeable pattern

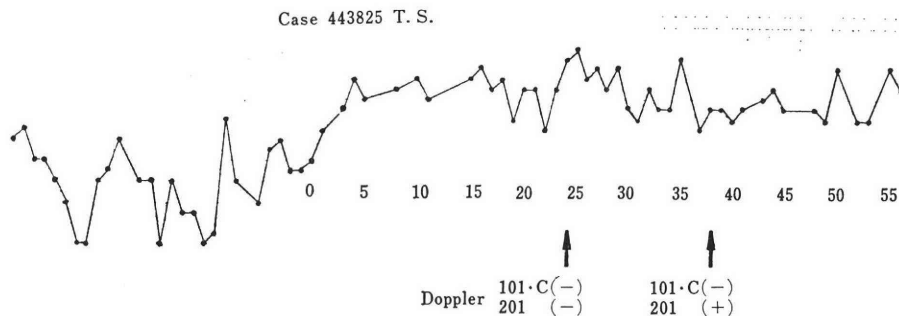


Fig. 10. The Basal Body Temperature of the earliest case detected by the Model 201. Evidence of fetal life was obtained on the 38 th B.B.T. h.p.

XXX

is to be obtained at the cut-off frequency of 1600 Hz.

Fig. 4. represents the time-space pattern (vibrogram) by the soundspectrograph with high-pass filter at the "cut-off" point of 600 Hz. With the help of the filter lower than this cut-off frequency, an increase in lower frequency components of the Doppler signals will result in a blocking phenomenon, which will not show a great discrimination in the choice of patterns (Fig. 3.). Fig. 4. illustrates (a) fetal heart valvular changes every moment, (b) the highest frequency (around 2000 Hz in this case) of the Doppler signals, and (c) various frequency components included in the Doppler signals, whose origin remains to be solved for further study in relation to the ultrasonic Doppler rheology.

As previously described, the Model 201 yielded a greater percentage of positive tests. When the ultrasonic wave energy became reduced in intensity, such a high degree of accuracy of the Doppler was reached as the case with this detector-Model 201. This fact suggests that, with a low-intensity ultrasonic Doppler, the presence or absence of fetal life can be confirmed readily about one week earlier than existing methods for this purpose.

Hellman, Kobayashi, et al. demonstrated, using the B-scan display, that growth of the human embryo from implantation to the fifth week of amenorrhea cannot be measured by sonographic mensuration. But their observations confirm those of Donald, that intrauterine pregnancy can often be diagnosed by ultrasonic observation during the fifth week of amenorrhea and before many hormonal tests become positive.

Improvements in ultrasonic Doppler technique, with the advance of the clinical use of pulsed echo ultrasound in obstetrics, like the two wheels of a cart, will provide valuable information for such particular cases as those by means of artificial insemination.

Presented in part before the 22nd & 23rd Annual Meetings of the Japanese Obstetrical & Gynecological Society, 1970 & 1971, Osa-

ka & Tokyo, and before the 18th General Assembly of the Japan Medical Congress, Tokyo, 1971.

Acknowledgements

The authors are sincerely grateful to Professor Yukio Notake, Director of the Department, for his constant encouragement and helpful suggestions in projection of this study. The authors also thankfully acknowledge all of the Planned Parenthood Consultation Clinic of the Department, who allowed their pregnant patients, by means of artificial insemination, to be sent for examination, without whose assistance this series of the study could not have been realized.

Further, the authors wish to extend sincere and warm thanks to the following, without whose help the achievement of this investigation would have been impossible:

Professor Kenkichi Suhara, Tokyo Educational University, for his granting us permission to use the Vibralyzer (Sub-Audio Frequency Spectrum Analyzer, Kay Electric Co. Ltd.).

Professor Katsuya Yoshioka, Research Institute of the Industrial Sciences, University of Osaka, for the measurement of the intensity of the ultrasonic wave energy on the surface of the transducer of the Ultrasonic Fetal Heart Detector-Model 201.

Mr. Hirotaka Itoh, Engineering Manager, and Mr. Teizo Okumura, Senior Engineer, Medical Electronics Department, Industrial Automation Division, Nippon Electric Co. Ltd., for their cooperation and advice.

Mrs. Mikiko Nakane, "Medical Electronics Outpatient Clinic" of the Department, for her constant assistance.

REFERENCES

- 1) Andrew, D. S.: Br. J. Radiol., 37:185, 1964.
- 2) Bartolucci, L. & Webb, G. A.: Am. J. Obst. & Gynec., 107:921, 1970.
- 3) Barton, J. J.: Am. J. Obst. & Gynec., 102:563, 1968.
- 4) Bernstine, R. L. & Callagan, D. A.: Am. J. Obst. & Gynec., 95:1001, 1966.
- 5) Bernstine, R. L.: Am. J. Obst. & Gynec.,

- 102: 961, 1968.
- 6) Bishop, E. H.: Am. J. Obst. & Gynec., 96: 863, 1966.
- 7) Brown, R. E.: Am. J. Obst. & Gynec., 102: 965, 1968.
- 8) Callagan, D. A., Rowland, T. C., Jr. & Goldman, D. E.: Obst. & Gynec., 23: 637, 1964.
- 9) Dussik, K. T.: Ztschri. Neurol. & Psychiat., 174: 153, 1942
- 10) Hellman, L. M., Kobayashi, M., Fillisti, L., Lavenhar, M. & Cromb, E.: Am. J. Obst. & Gynec., 103: 789, 1969.
- 11) Johnson, W. L., Stegall, H. F., Lein, J. N. & Rushmer, R. F.: Obst. & Gynec., 26: 305, 1965.
- 12) Kesler, K. F. & Callagan, D. A.: Obst. & Gynec., 29: 834, 1967.
- 13) Kohorn, E. I., Pritchard, J. W. & Hobins, J. C.: Obst. & Gynec., 29: 272, 1967.
- 14) Kossoff, G., Robinson, D. E., & Garrett, W. J.: Diagnostic Ultrasound, p. 333, Edited by Grossman, C. C., Holmes, J. H., Joyner, C., & Purnell, E. W., Plenum Press, New York, 1966.
- 15) Kratochwil, A. & Eisenhut, L.: Geburtsh. u. Frauenheilk., 27: 176, 1967.
- 16) MacVicar, J. & Donald, I.: J. Obstet. & Gynec. Brit. Cwlth., 70: 387, 1963.
- 17) Notake, Y. & Morohashi, T.: Report, The 4th General Meeting of the Asian Society of Obstet. & Gynec., Singapore, 1968.
- 18) Satomura, S.: J. Acoustical Soc. America, 29: 1181, 1957.
- 19) Smyth, M. G.: Diagnostic Ultrasound, P. 296, Edited by Grossman, C. C., Holmes, J. H., Joyner, C. & Purnell, E. W., Plenum Press, New York, 1966.
- 20) Takeuchi, H., Nakazawa, T., Kumakiri, K. & Kusano, R.: Acta Obst. et Gynec. Jap., 17: 11, 1970.
- 21) Thompson, H. E.: Obstet. Gynec. Survey, 23: 903, 1968.
- 22) Ichikawa, T.: J. Japanese Obst. Gynec. Soc., 22: 506, 1970.
- 23) Iizuka, R.: Implantation, Report on the Theme Comissioned by Japanese Obstetrical & Gynecological Society, April, 1971, Tokyo.
- 24) Japanese Medical Ultrasonic Soc., Edited: Ultrasonics in Medicine, Igakushoin Press, Tokyo, 1966.
- 25) Kato, K., Kido, Y. & Motomiya, K.: Japanese Acoustic Soc., Report, 1962 (Bulletin Vol. 19, Research Institute of Industrial Sciences, Osaka University).
- 26) Maeda, K., Kimura, S., Ozawa, S. & Nakano, H.: Obstet. & Gynec., 36: 307, 1969.
- 27) Matsuda, S., Simizu, T., Fukushima, T., Syoji, R. & Takagi, N.: J. Japanese Obst. Gynec. Soc., 21: 968, 1969.
- 28) Morohashi, T.: Japanese Medical Electronics Soc., ME in Obstet. Gynec., Symposium, Report, 1968.
- 29) Morohashi, T., Nemoto, K., Ichikawa, T. & Minowa, H.: Obstet. Gynec. Therapy, 20: 114, 1970.
- 30) Morohashi, T., Nemoto, K., Minowa, H., Ichikawa, T., & Yamanaka, K.: Obstet. & Gynec. 37: 1372, 1970.
- 31) Morohashi, T.: Clinical Obstet. & Gynec., 24: 835, 1970.
- 32) Murooka, H.: The World, Obstet. Gynec., 15: 130, 1966.
- 33) Satomura, S.: Japanese Circulation Journal, 20: 227, 1956.
- 34) Seki, H.: Noise, P. 144, Iwanami Press, Tokyo, 1961.
- 35) Simizu, T., Fukushima, T. & Syoji, R.: Obstet. & Gynec., 37: 1339, 1970.
- 36) Suhara, K. & Itoh, H.: Tokyo Educational Univ., Dept. Education, Bulletin 5: 158, 1959.
- 37) Takei, T., Sakamoto, S., Wagatsuma, S. & Usman, S.: Jap. Obst. Gynec. Soc., Bulletin, Tokyo, 17: 17, 1968.
- 38) Takemura, A. & Murata, Y.: Obstet. & Gynec., 36: 325, 1969.
- 39) Takeuchi, H.: The World, Obstet. Gynec., 20: 1071, 1968.
- (References (22) ~ (39), written in Japanese)

超音波ドップラー法による 着床後早期の情報獲得への試み

慶応義塾大学医学部
産婦人科学教室

飯塚理八
諸橋 侃 根本 謙
市川敏明 山中一男

超音波 Doppler 胎児診断装置の普及に伴い、その副作用が検討されつつある。我々は出来得る限り低出力でしかも高感度の得られるように低出力装置を開発することによりこの問題を追求し、特に人工授精妊娠例の早期診断において、胎児生存を早期に確認し、免疫学的妊娠反応と併せて、その follow-up に寄与せんと努めた。

基礎実験には開腹した妊娠家兔(交尾後14日目)を使用した。なお交尾後7日目が着床期に相当する。臨床的評価には、基礎体温表、頸管粘液検査、Smear Index, Vaginal cytology 等により排卵推定日の明らかな人工授精妊娠例を中心とする62例を対象とした。

妊娠家兔から得られる超音波ドップラー信号をバイブラライザー (Vibralyzer) および零交叉数計 (Zero

crossing counter) を用いて周波数分析を試み, その結果に基づき, 胎児心臓弁に由来すると考えられる信号よりも, 胎児血流に由来すると考えられる信号の方に高域成分が多く又妊娠のより早期に出現する傾向が強かつたので, 高域フィルターを自由にとりはずせて, かつ S/N 比を改善し, 送信側と受信側に或る角度をつけて表面から一定距離付近の信号をとらえ得るようなトランスジューサーを作製した. 本装置 (Model-201) によれば, 最

短陽転例は排卵日より38日目であり51日目には症例の60%が, 60日目には全例が陽転した.

近年超音波医学の発展はめざましく, 超音波ドップラー法は, 超音波断層法の発展とあいまって, post-implantation の情報獲得へのアプローチ, 着床障害の検討等にも寄与し得ることが示唆された. いずれにしても, 超音波エネルギーの副障害という問題に対する早急な検討の必要な事は言をまたない.

第 8 回 日本不妊学会中国四国支部総会

会 期 昭和 43 年 6 月 16 日(日)

会 場 日本生命ビル 9 階(広島市中町)

(TEL 48-1521)

特別講演

先天異常と男性不妊

山口大学教授 酒 徳 治 三 郎

細胞遺伝学, 発生学の発達によつて, ヒトにおける性の決定と分化の過程に関する知見が近年次第に明らかになつてきた。これによつて男性不妊の原因となつている疾患の一部のものが先天異常によることが注目されるようになった。

演者は性別形成の各段階においてしばしば見られる先天異常をとりあげ, 特にその男性不妊との関連性について述べる。

主な項目は以下の通りである。

1. 染色体の性 chromosomal sex, 染色質の性 chromatin sex の形成と Klinefelter 症候群。
2. 性腺の性 gonadal sex の形成と真性半陰陽, 単睾丸症。
3. 性路の性 ductal sex の形成と精管欠如症, 射精管欠如症, Müller 管遺残症。
4. 外性器の性 genital sex の形成と尿道下裂, 停留睾丸。

シンポジウム

1. 女性不妊の臨床(診断と治療)

松 崎 日 出 夫(山大産婦人科)

昭和42年度, 児希望の目的で本院不妊症クリニックを訪れた患者99名について, 種々検査治療を行ない, 11名の妊娠に成功した。

不妊症の原因として, 男性因子及び女性因子, すなわち卵巣因子, 卵管因子, 子宮内膜因子, 頸管因子が知られており, それらの因子が重複して不妊の原因となつていることが多い。

当不妊クリニックでは, 全例に B.B.T. 測定, 子宮卵管造影, 精液の検査を施行し, 必要に応じて, 頸管粘液検査, 子宮内膜の組織検査, Hühner'sche Test, 甲状腺機能検査, 副腎皮質機能検査, 血液スペクトル, 末梢血

検査を行ない, 不妊の原因を究明している。

治療はそれぞれ原因に応じて, 卵巣因子, 子宮内膜因子にはホルモン療法, 卵管因子には卵管通水, 頸管因子並びに男性因子に対しては人工授精を行なつている。

妊娠した11名の内訳は, 卵管造影後5名, ホルモン治療後3名, 卵管通水後2名, 卵管開口術後1名となつている。

不妊症患者の診断, 治療を行なうに際し, もつとも必要なことは, 予診を十分にとること, 及び不妊の原因を確かめることであり, 原因が判明してからも根気よく治療を続けることが, 妊娠をきたし得る最良の方法であると考ええる。

2. 「女性不妊の臨床」特に排卵誘発法について

吉 田 俊 彦(岡大産婦人科)

女性不妊の2大原因の1つである排卵障害は以前よりいろいろな試みがなされている。当科ホルモンセンターにおける女性不妊の診断と治療を概説した後, 排卵誘発法の2つの新しい試みについて述べてみたい。

6-DRP (レトロプロゲステロン) は排卵抑制効果がないため中枢作用がないと考えられ, また体温上昇作用もない特殊なグスターゲンである。これをエストロゲンと共に用いる EP 周期的療法によつて排卵誘発を試みた。

その結果, 6 カ月以上の無排卵例を含めても30%以上の排卵例を認めることができた。本法によると成功した場合, BBT の上昇でたやすく判定できる。(通常のグスターゲンでは判定が困難)。本剤では排卵抑制しないことから中枢作用がないと考えられていたが, LH の分泌促進をするといったポジティブフィードバック作用があると考えられる。このことは流産で児死亡後, 本剤を投与していると高温が続くことからも推測される。

更年期婦人尿である HMG の製剤2種を約20例の6カ月以上の排卵障害例に投与した。投与の打切りは頸管粘液の性状でみた。その結果70%以上に排卵を認め, 強力な排卵誘発効果であることが認められた。3例に妊娠を認めたが, 児出産(単胎)に及んだものは1例であつた。また卵巣腫大, 下腹痛は約半数に認められる。非常

に有効な薬剤であるが、一方、副作用に注意して用いるべきである。

3. 女性不妊の臨床と診断, 特に脳波学的観察

長田昭夫・明島淳亮(鳥大産婦人科)

女性の正常な性周期の運営に際しては、間脳を上位とした下垂体、卵巢ならびに子宮は密接な相互調節を営んである。したがって中枢調節機序に障害が起これば性機能異常を招来することが当然予想される。

最近、諸疾患に発作性律動異常波が出現することが認められ、脳波と間脳視床下部機能との関連性が指摘されているが、われわれはこの点に注目して性機能異常患者に脳波を応用し、性機能異常の原因の一端を解明しようと試みた。

無排卵性周期群で高率に脳波異常を認めたが、内分泌機能についての総合的検索でも脳波異常群に下垂体、卵巢機能の高度異常を認めた。また脳幹調整剤の投与は頻発頻発月経に対する月経調整化、無排卵性周期に対する排卵誘発または排卵型周期の獲得などにかかなり有効であることを認めた。

次にこのような脳波異常は一次的な脳幹部の性機能調節障害を表現するものか、末梢性腺機能の障害による二次的な変化を示すものか未だ明らかではないが、この点を解明するために主として性ステロイドの投与または妊娠、分娩、産褥などの内分泌変動時の脳波学的観察を行なったので、その結果を報告する。

4. 抗精子抗体による女性不妊について

季 隴順・磯島普三(徳大産婦人科)

女性不妊の原因には種々あるが、通常の不妊症検査の後になお原因不明不妊症として残るものがあり、また精子頸管粘液不適合と呼ばれているものの中には、真因がなお不明の不妊症もある。これら原因不明不妊症の中には抗精子抗体によるものもあるのではなからうかと、1899年 Landsteiner によつて抗精子抗体に関する研究が始められて以来、よく考えられたことである。しかし抗精子抗体による不妊症なるものが果して確かにあるものか否かについては、最近まで賛否両論があつて定説となるまでに至っていない。

われわれもこの抗精子抗体による不妊症の存否の問題について興味を覚え、不妊女性128例(その中、原因不明のものは28例)より血清を採取し、その血清中に運動精子を加えて精子が不動化されるか否かをみる精子不動化試験を行なった。128例中124例の血清は精子の運動になら影響を及ぼさなかつたが、4例の血清は精子を不動

化させた(原因不明不妊症28例中、精子不動化試験陽性のもの4例で14.3%)。われわれはこれらの血清中に精子不動化因子なるものが存在すると仮定し、この精子不動化因子の諸性質を免疫学的に追求した。その結果、この精子不動化“因子”は抗体としての諸性質を具備することが判明し、精子不動化“抗体”が確かにある種の不妊女性の血清中に存在することが確認され、抗精子抗体による不妊症なるものは存在すると信じられるに至つた。

一般講演

1. 不妊症患者の臨床的観察

土光文夫・森 透・羽原俊雄
(広島市民病院産婦人科)

昭和41年1月より昭和42年12月迄の2年間に当病院において遭遇した不妊症患者(不妊期間2年以上のもので、婦人科的器質的疾患を合併していないもの)は250名で、この期間中の外来患者総数の約3.0%であつた。

この中 follow-up の行なわれたもの122名の症例に臨床的観察を行なつたのでここに報告する。

基礎体温、Progesterin test、子宮内膜検査、甲状腺機能検査(R.S.U.)、Rubin test、卵管造影法、Hühner test、精液検査、頸管粘液検査、カルドスコーピー、トルコ鞍撮影、尿中 17-KS、17-OHCS 測定等により不妊因子が検査された。

これらの患者で女性因子の正常なものが89名(続発性不妊症11名を含む)で73.0%、無排卵月経患者は22名(Stein-Leventhal 症候群11名を含む)で18.0%であつた。また男性因子の異常なもの、すなわち無精子症、乏精子症等が11名で9.0%であつた。

上記の男女両性因子の正常なものに対しては Ethynyl estradiol または Diethylstilbestrol と Medroxyprogesterone 療法が試みられた。無排卵患者には Premarin と Medroxyprogesterone 療法が試みられた。Stein-Leventhal 症候群に対しては、卵巢の Wedge resection が行なわれた。以上の結果、少数例ではあるが妊娠成功例を経験したので、それに関して検討されている。

2. 原発性不妊症における染色体学的検討

浜 紘三・中山俊彦・角谷哲司
(広大産婦人科)

不妊の原因は多岐にわたり、臨床的には異常を認め得ないにも拘らず、不妊の場合がしばしばであることが知られている。配偶子異常による不妊にも、その異常の程度により受精が全く不能なものから、受精は可能であるが着床前或いは着床後間もなく卵の死亡を来し、月経周

期の変動として処置されるもの等、種々の程度のものが考えられる。この異常配偶子の原因の1つに染色体異常が関与していることも十分考えられる。

吾々は結婚後避妊を行なうことなく3年以上経過するも妊娠せず、女性側には臨床的に不妊の原因が認められない夫婦75組(150例)について、末梢血培養法により染色体検討を行ない、6組(6例)に異常を認めた。その内訳は女性側3例(No. 1染色体短小1例, No. 3染色体短小2例)と男性側3例(47, XXY 1例, 長いY 2例)であった。このうち核型47, XXYを示したKlinefelter 症候群を除く5例は臨床的に全く健常であった。

末梢血細胞は中枢葉由来の細胞ではあるが、極めて限られた部分の細胞であるため、直接、性腺機能を伝々することは早計かも知れぬ。しかしながら、性機能異常者において可成りの比率で染色体異常が末梢血細胞に認められておることから、不妊症に対して末梢血の染色体検査は臨床的の一つとして重要な意義を有する。

3. 流早産および切迫流早産と脳波

明島淳亮・成田喜代司・長田昭夫
(鳥大産婦人科)

妊婦68例について同一人を妊娠初期より妊娠各月および引続き産褥1カ月まで脳波検査を行ない、476回におよぶ脳波について検討を行なった。68例中脳波異常あるいは切迫流早産症状を示したものの26例について経過を見ると、脳波異常17例中切迫流早産症状を示したもの、または流早産したものの15例、何ら症状を認めなかつたものの2例であった。また切迫流早産症状を示したものおよび早産をしたものの24例中、脳波異常を示したものの15例であった。

次に継続検査症例とは別に切迫流早産および流早産症例83例を選び脳波検査を行なったところ、脳波正常33例、境界10例、脳波異常であった。なお対照群として妊娠経過中、全く流早産症状をみとめなかつたものの44例について、脳波異常を認めたものは2例(4.5%)で、信頼度99.7%で明らかに前者の異常波存在率が高いことを認めた。またこの83例について、発症の時期との関連を見れば妊娠中後期をともにその症状を認めたものに最も高率に脳波異常をみとめた。

また習慣性流早産症例の検討および切迫流早産に対する向中核剤の応用についても言及する。

4. 切迫流産患者の尿中 HCG 排泄量について

○高島千穂・本森良治・上村 修
(高知県立中央病院産婦人科)

切迫流産の原因は多岐に至っており、個々の患者につ

て、その原因の追求は非常に困難である。従つてその治療についても果たして原因治療が行なわれているかどうかについては、大いなる疑問を抱かざるを得ない。一般に行なわれているホルモン療法についても Progestin 療法と HCG 療法があり、両者の撰択について従来 case by case の傾向があつたことはまぬがれ得ないところである。

我々はこのような問題について先ず尿中 HCG 排泄量の測定を取り上げて検討を試みた。尿中 HCG 定量法は早朝清時尿を採取し、ゲステートAを用いて行なつた。

尿中 HCG 排泄量の減少を認めた症例のみに HCG 治療を行ない、他のものは一応 Progestin 療法を行なつた。

尿中 HCG 排泄量の減少している症例の予後は HCG 治療を行なつても悪い場合が多く、特に HCG 療法後、一時尿中 HCG 排泄量の著増を認めても再び低下してくる症例では、後に子宮内胎児死亡を来す症例が多かつた。しかし一部には HCG 療法により尿中 HCG 排泄量が著増し、以後経過順調に妊娠を維持し得る場合もあるので、HCG 療法後の尿中 HCG 排泄量の追求が予後判定に大切であることを認めた。

5. 卵管気通法におけるレリーズ V の使用経験

伊藤 裕・赤木 肇(岡大産婦人科)

卵管の疎通性検査としては一般に卵管通気法と子宮卵管造影法が繁用されている。卵管の疎通障害には器質的のものほかに機能性のものであることは既に指摘されそのための検査法も種々試みられている。機能性卵管疎通障害を子宮卵管造影法で読影することは必ずしも容易でないし、連続撮影法は実際的ではない。また自律神経遮断剤を投与してその前後に卵管通気を行なう方法も実際には繁雑である。今回我々は、副交感神経末梢の抑制作用と平滑筋への直接鎮痙作用を有するパレタメートプロマイド製剤レリーズV 10 mg を、卵管通気法施行中に静注し、通気曲線の変化を子宮卵管造影法と比較した結果、簡便に機能性卵管疎通障害を診断し得ることが明らかとなつたのでその結果を報告する。

即ち、1) 卵管通気検査で閉鎖型を示すものにレリーズV 10 mg を投与すると、約 $\frac{2}{3}$ は変化せず、 $\frac{1}{3}$ に疎通性が回復することが認められた。2) レリーズV を投与しても閉鎖型のまま変化しない例は、いずれも子宮卵管造影法で閉塞像を示した。3) 疎通性を回復した例は子定卵管造影法ではいずれも開放像を示した。4) 従つてレリーズV を投与しても通気曲線が閉鎖型のまま変化しないは器質的閉塞であり、疎通性を回復するものは機能

昭和 46 年 7 月 1 日

性閉塞と考えてよい。5) 本剤投与に伴う特記すべき副作用は認められなかった。

6. 卵巣刺激ホルモン(FSH)特異抗体の調製

磯島普三・香山浩二・田中千春
○奈賀 脩・土屋邦男・足立春雄
(徳大産婦人科)

不妊症患者の診断、治療にゴナドトロピンの測定は非常に重要な検査法の一つである。我々は従来 HCG 及び LH の Radioimmunoassay に関して発表してきたが、今回は FSH の免疫学的測定を行なうべく実験を進め、FSH に特異的と思われる抗血清を得ることが出来たので発表する。

抗原として閉経後婦人尿より抽出した Human Menopausal Gonadotropin (HMG) である Pergonal (FSH 75 IU, LH 75 IU) を使用し、これを Complete Freund's Adjuvant と共に家兎に免疫し、抗 HMG 血清を作製した。この抗 HMG 血清を用いて Pergonal, HCG, 小児尿蛋白(CUP)及び正常人血清蛋白(NHS)とゲル内沈降反応を行なうと、全部の抗原と数本の沈降線を示し、不純抗体が含まれていることが解つた。そこで先ず CUP 及び NHS で順次吸収すると、最後に Pergonal と 2 本の、HCG とは 1 本の沈降線を示す抗血清を得た。さらに、この血清を HCG で順次吸収して行くと、もはや HCG とも沈降線を示さず、Pergonal とのみ 1 本の沈降線を示す吸収抗血清を得ることに成功した。この吸収抗血清は免疫電気泳動においても、Pergonal と 1 本の沈降線を示すのみであった。

次に、この吸収抗血清を用いて生物活性中和実験を行なうと、HCG の活性は全然中和し得ないが、FSH 活性は完全に中和されることが判明した。HCG 及び LH の生物活性がよく類似している点より考えて、この吸収抗血清は FSH に特異的な、いわゆる抗 FSH 血清と考えて、さしつかえないものと思う。

7. 男性仮性半陰陽の 1 例

新島端夫・田中啓幹・○高田元敬
(岡大泌尿器科)

多観的には明らかな単純尿道下裂と考えられた患者に尿道形成術(Denis-Browne 第 2 次手術)施行後、全く偶然に男性仮性半陰陽であった症例を経験したので報告する。

患者は 26 歳、戸籍上男性。主訴は外尿道口開口異常、左陰のう内容の欠除である。家族歴・既往歴には特記すべきことなく、現病歴は、生来、外陰部の異常には気付いて

おり、昭和 41 年当科にて、尿道下裂の診断の下に陰茎彎曲矯正術(Denis-Browne 第 1 次手術)施行、今回第 2 次手術のため入院した。一般検査成績・内分泌学検査成績には著変なく、また Sex-Chromatin (Buccal smear) 陰性、Sex-Chromosome 正常男性型であつた。昭和 42 年 2 月 23 日、尿道形成術施行、しかし術後挿入しておいた留置カテーテルより全く尿排出見られなかった。そこでレ線検査をしてみると陰造影像が得られた。直ちに試験開腹術を施行、陰・子宮・卵管様腫瘤を認めたのでこれを摘出した。これらを組織学的に検するに各々、陰・子宮・卵管の組織像を示し、また gonad は組織学的に辜丸であつた。

8. 無精子症における染色体学的検討

○松木 暁・松坂義孝(広大泌尿器科)
大浜紘三・角谷啓司(同 産婦人科)

不妊を主訴として来院する男子不妊症患者の約半数に無精子症が見られるが、この中には治療の対象となりうるものと治療効果の期待出来ないもの、即ち Klinefelter 症候群、性器奇形、内分泌異常などがある。

我々は精液検査で無精子症と判定された 20 名に対し辜丸生検、内分泌学的検索、精嚢腺撮影、細胞学的検索(末梢血培養法による染色体検討、Buccal smear 法による性染色質検査)を行ない、4 例に生染色陽性、染色体数 47, XXY で辜丸の發育不良と組織学的に高度の造精機能障害を認め、いずれも女性化乳房は認めない症例を見出した。

一般に男子不妊症に対しては精液検査所見及び辜丸生検所見のみにもとづいて加療の行なわれる傾向があるが、更に細胞学的検討を screening に行なうことは原病の診断をよりいつそう明確にし、治療の限界を把握し、患者の今後の方針を立てる上に有意義であると考え。

9. 男子不妊症の治療

○藤本洋治・松本 暁・石部知行
仁平寛巳(広大泌尿器科)

昭和 42 年 1 月～昭和 43 年 3 月の 15 カ月間に不妊を主訴として、当科不妊外来を訪れた男子不妊症患者は 116 名である。我々はこれら不妊症患者に対して screening test として、精液検査、染色体学的検索、内分泌学的検索、辜丸生検及び精嚢腺撮影を行ない、原発性男子不妊症と診断したものについて諸種薬物療法を行なつていく。使用した薬剤は主に Gonadotropin 製剤、男性ホルモン製剤、各種ビタミン製剤などであり、これらの薬物療法を行なつた結果について報告する。

日本不妊学会関東地方部会

第44回～57回記録

第44回日本不妊学会関東地方部会

日時 昭和42年6月9日(金)午後3時

場所 森永本社ビル本館5階会議室

1. 当院外来不妊患者の統計的観察

三谷 茂・中嶋唯夫・柳下 晃
島田 清・柄沢和雄・加口直衛
足立康弘・吾妻 博・竹内稔弘
堀江 糾・川嶋正也・遠藤正技
(日本赤十字社本部産院)

昭和40～41年度の当院不妊外来患者829例の統計的観察を行なったが、原発不妊446例、続発不妊265例、人工妊娠中絶後不妊118例で、このうち単に1～2回の通院で不妊因子追及不能例は続発不妊群35.8%と高率で、他群では15～12%程度であり、指導に際しこの種の婦人の指導をも将来考える必要を認めた。妊娠率は24.01～27.18%で、原発不妊群が僅かに劣る。このうち流産或は子宮外妊娠を認めたもの原発不妊群5.50%に対し、他の2群では2倍以上の高率となる。初診時年齢は30歳以上の年齢層において続発不妊群が高率を示し、結婚年齢は妊娠成立の有無に関せず著差はないが、不妊期間別に考察すると、続発不妊群で7年以上の不妊期間を示すものがやや高率に見られ、解釈に苦しむ、不妊婦人の既往症、既往手術は従来の諸報告と差異がないようで外妊手術、卵管開口術後の予後が良くない。通院中の実施手術、合併症をみたが卵管整形術後の不妊例はなく、無月経で諸治療に抵抗した症例等の月経異常に対する卵巢楔状切除を10例に行い、原発不妊7例中3例、続発不妊3例中1例に妊娠の成立をみた。中絶後の瘢痕癒着による頸管閉鎖の1例がある、月経状態をみたが原発不妊群に異常を認めるものが多く、持続無排卵20例、第1度無月経(6カ月以上)20例、第2度無月経5例である。原発不妊、続発不妊の夫々83.38%、78.02%にRubin-testを行ない、正常曲線像低緊張以外2回以上検索するようにしているが、2.2～2.3%に癒着狭窄、疎通性の認められない症例は、12.0%、3.7%と原発不妊群が高率であるが、この種の症例中に

も妊娠成立をみ、更に必要例に造影法を行なったが、原発、続発不妊群間で差異がなく、不良成績例での妊娠成立も卵管疎通判定の困難さを示す如く、この種の群中にも認めた。確認した精子異常は原、続発群夫々、21.47%及び6.22%で、われわれはHühner-testを既発表の如くスクリーニングテストとしている。

2. 当院における不妊症クリニックと妊娠成功例の検討

永田登喜夫・田辺盛美・北村 勉
藤巻 京子・田甲幹義
(新宿赤十字産院)

新宿赤十字産院において、不妊症を対象として外来を始めたのは、昭和39年から毎週水曜日午後のみ診療いたしております。

現在の診療対象は不妊症及び不育症であり、従事する医師は4名で構成されております。

不妊症外来の新患の殆どは、一般外来の新患で不妊を主訴とした患者がまわされて来ます。

そのカルテは㊟と記し一般カルテと区別しています。

患者にはB.B.T.の重要性等の基本的な話をし今後の検査方針を決め、次回の検査日時を指定し、その必要性を話して帰します。

外来で行なっている検査は血液型(ABO, Rh型)の他、内膜検、月経血培養、通気、H.S.G. 頸管粘液とその結晶度、フーナテスト、精液検等で、尿中ホルモンは他へ依頼しています。

昭和41年度、42年度5月迄の不妊症外来患者総数は150名で、その内20名(13.3%)が妊娠いたしました(不育症妊娠4例を除く)その20例を各調査項目、検査項目別に記載し、その妊娠成立の因子について推察すると、4例(20%)がホルモン加療によつて、残りの16例(80%)は妊娠成立原因がはっきりしない例で、患者に妊娠の生理の話し及び基礎体温を主体とし、各種検査を行なった上の妊娠指導(たとえば性交日指示等)により受胎しております。その内7例(35%)はH.S.G. 通気施行後

2~3 カ月に妊娠しております。

以上が新宿赤十字産院不妊症外来の概要とその外来者の13.3%にそうとうする20名の妊娠成功例について各検査別に検討を加えました。

以上より、妊娠指導により、妊娠する症例の多いことを、このたび集計するにあたり、痛感した次第です。

3. 体外精子の生存性に及ぼす卵黄中の有効成分について

梶田博司・和出 靖(農林省畜試)

Lardy & Phillips (1939) によつて牛精液の稀釈および保存に極めて有効な卵黄緩衝液が発見されて以来、牛の人工授精は急激に発展して今日に至っている。しかし精子の生存に有効に作用する卵黄中の有効物質については、まだ充分に解明されていないので、これらを明らかにすることにより稀釈液の改良に寄与することを目的として実験を行なつた。

1. 有機溶媒による分画成分と精子の生存性. 卵黄のアセトン不溶部およびアルコール・エーテル不溶部は精子の生存延長に有効であつた。

2. 卵黄の透析性部分と精子の生存性. 透析性部分は山羊精子の生存を延長した。この部分には遊離の糖の他にアミノ酸が含まれるので、17種のアミノ酸の精子に対する影響をしらべた結果、グリシン、L-プロリン、L-セリン等がわずかではあるが有効性を示した。各種アミノ酸を組み合せ添加したところ、組み合わせ方による差はみられず、混合するアミノ酸の種類が多いほど良好に作用する傾向が認められた。これらのことから透析性部分の有効性は、数種のアミノ酸と糖による複雑な相互作用によるものであることが推定される。

3. 非透析性部分と精子の生存性. 山羊精子の生存性に対しては、 α -および β -Lipovitellin は KRP 液よりやや良好に作用し、 α -より β -の方が良好であつた。牛精子に対しても同様な傾向が認められたが、 β の有効性は山羊精子におけるより大であつた。馬精子に対しては、これとはまったく逆に α -の方が良好であつた。卵黄の水溶性蛋白である Livetin は山羊および馬精子に対してはリポ蛋白よりむしろ良好であつたが、牛精子に対してはこれとはまったく逆に Livetin の有効性はリポ蛋白に比べわずかであつた。

4. マウス人工授精の再評価と応用

沢田 喜 彰(慶大産婦)

影山 喜 世子

(実験動物中央研究所・生殖生理学部)

現在、遺伝的・微生物学的統御の進歩している唯一の

実験動物として、マウスの医学生物学研究に占める位置は重要である。しかし、一般の予想に反して、私共は、マウスの自然交配後の妊娠成立が必ずしも高率でなく、且つ一個体内の卵の受精率にも広い変動のある事を知つた。この動物を将来、解析的な生殖過程の研究に用いるには、その妊孕性をコントロールする必要がある。こうした観点から、幼若マウスを用いて、ゴナドトロピンによる人工排卵誘発法と人工授精法の成績とこれに影響する諸因子を検討した。比較的入手容易なクローズド・コロニー由来の二系統のマウス (ddN と ICR-JeL) のうち、ICR マウスは PMS と HCG との種々の量の組み合わせに、安定した反応を示した。この ICR マウスを用いた人工授精の卵の受精成立によつて判定された成績から、①卵巣嚢内授精は子宮角内授精により優れている。②精子浮遊液に加えられた子宮内容液・マウス血清・卵黄・精嚢腺内容液等は精子の授精力を増進しなかつた。③授精の日中時間差では午後がより良い成績をもたらした。④頸管刺激は受精現象に直接的影響をもたない事を知つた。又、盲囊であるマウス卵巣嚢への人工授精は、同一個体の左右を用いることによつて、精子授精力の生理的变化や外的処置による変化を、より高い精度で比較するのに適していると思われ、精子浮遊液へのグリセリンやヒアルロニダーゼ添加の影響をみると共に将来への応用を検討した。

5. 持続非発情ラットの脳下垂体前葉機能について

小林 隆・小林拓郎・山本皓一

木川源則・渡辺 卓・柳沼 恣

市川 尚・村沢洋介(東大産婦)

出生当日より、Estrone を30日間、10日ごとに倍増(50 γ , 100 γ , 200 γ)して連続投与した雌ラットは成熟後も周期性を来すことなく、連続的に diestrus smear を示す。このラットの下垂体前葉の gonadotropin 分泌は正常ラットに比べ、非常に低下しており、組織学的特徴として gonadotroph はほとんど認められないと言われている。

そこでこのラットの下垂体前葉の LH 含有量を測定し、Gonadotropin の分泌低下を確かめ、前葉細胞の活動性を蛋白代謝の面より分析を行ない、アミノ酸の取り込みを H³-leucine の取り込みを指標として autoradiography を用いて観察した。

このラットを90日目に屠殺して、体重及臓器重量を測定すると、体重、下垂体・卵巣・子宮重量が減少しており、とくに卵巣・子宮が著しい変化を来している。副腎が control に較べやや大きいのは連続注射という stress によるものか、estrone の作用によるものか詳細は不明

であるが恐らく両者によるものと推測される。このラットの卵巢組織像に成熟濾胞はなく、下重体前葉の LH 含有量は低下していた。又 H^3 -leucine を指標とする前葉細胞への取り込みは gonadotroph へは正常に較べ約 $1/2$ 、しかし acidphile への取り込みは約 2 倍であった。出生直後からラットへ連続 30 日間も、steroid を投与すると、視床下部にある gonadotropin 分泌に関与する機構がその発育過程で障害され、下重体前葉細胞の活動性は低下し、gonadotroph の H^3 -leucine の取り込みは低下したものと考えられる。Acidphile への H^3 -leucine の取り込みが増加している事は、当核細胞より growth hormone 及 Prolactin が分泌されていると考えられており、このラットで reserpine を投与すると、中枢の下重体への支配を解放すると Prolactin 分泌が高まる事実を考え合せて、われわれの結果は、この事実を蛋白代謝の面からうらなうたものと言えらる。

6. 第23回アメリカ不妊学会に出席して

林 基 之(東邦大産婦)

特別講演

第8回国際家族計画会議の印象記

野 末 源 一(日赤中央病院産婦)

南米チリーの首都サンチャゴにおいて、第8回国際家族計画会議(Eighth International Conference of the International Planned Parenthood Federation)が行なわれた。

この会議の目的は幅が広く、世界の急激な人口増加による経済及び社会問題、家庭について、それに関係する住居や収入の問題、性教育、家族計画のすすめ方、避妊技術、Reproduction の生理などが問題点となっていた。

あまり幅の広い問題のために、会議の目的は失なわれがちであったが、「家族計画は人類の権利である」ことをスローガンとしチリーで行なわれたことは大きな意味がある。アジアと南米、アフリカなどには人口増加のもつとも顕著な国であり、かつチリーはカトリック国であるのにもかかわらず、犯罪の人工中絶が多く、家族計画運動をすすめる必要があると考えられるからである。

特に避妊技術については、何といつても、医学特に産婦人科学が中心であり、更によりよき方法の探究の手段としては Reproductive physiology がその基礎とならねばならないとの印象を聴衆に感じさせる司会であった(司会者 Alan F. Guttmacher)。

この部門での演題は経口避妊薬、IUD、卵の輸送の生理、着床の生理、免疫と不妊との関係、間脳一下垂体系などであった。その中での Topics を拾うと Postcoital

tablets (Morris et al. Fertility & Sterility 18:18, 1967) の報告で、性交回数に限られている場合、性交後 stilbesterol などを服用するとほとんど妊娠しないというもの、IUD 挿入の時期として Dr. Lean が分娩直後に挿入しても比較的脱出が少ないなどの報告があった。今迄は一般に医師は家族計画にあまり興味を示さず、むしろ医学には素人の人々が主である感じであったが、今後は問題の重要性からも積極的にこれに取り組む気迫が感じられた。

全体の印象としては、家族計画はそれ自体母性衛生の中の一つの重要な部門であるとの再認識と又母性衛生は社会の単位である家庭から、出発すべきであるか、特に性教育、家庭の理想像などまだ未解決の問題があり、異なった専門の人々が協力し合う必要があるなどのことであった。

第45回 日本不妊学会関東地方部会

日時 昭和42年9月14日(木)午後3時

場所 森永本社ビル本館5階会議室

1. 家兔卵巢における卵胞の発育動態(第1報)

渡辺行正・○佐藤彰吾(慈恵医大産婦)

女性々機能の命題が Reproduction にあることは申す迄もない事である。したがってこれに関与する諸臓器の機能の追求とそれら相互の関連性の追求が Reproduction を理解する上にもつとも重要な課題であることも、これまた、申すまでもない事である。最近の内分泌学の発展はこの問題に著しい進歩を促し間脳一下重体-卵巢系の Reproductive system が theory 化されるに至っている。すなわち、Schröder, R. Meyer 等により開拓された子宮内膜の周期的変化という形態組織学的研究を端緒として、これに内分泌的研究が積み重ねられて、今日の Reproductive System が組み立てられたと考えられる。この Reproductive system は果して完成されたものかどうか、という点に疑問をもち、特に Reproduction の主眼である排卵を中心とした卵胞の動態に対しては、未知の点が少なからずあり、更にこれに重大な関連をもつ卵巢内卵胞の発育環、すなわち卵胞の Life Cycle について、形態的、組織化学的に研究をおし進めた。今回は既報告人卵巢の研究成績から、これを実験動物に移し、両者を併せ考えて、卵の生産過程、卵胞の生活史は1体どう考えるべきかという点に焦点を絞ってみた。以上今回は第1報として正常家兔の卵胞の発現実測数を中心としたが引続き、この成績をスタンダードとして、排卵誘発、過排卵、排卵抑制の形態学的把握を進めて行きたいと考えている。

2. IUD の作用機序に関する一考察

鈴木 秋 悦(慶大産婦)

IUD の避妊効果は、臨床的にも広く認められているが、その作用機序については、動物実験でも種属によって異なつた様相を示し、ヒトの場合の機序を動物実験より仮定することは、今日、尚、困難とされており、Primate での実験結果が待たれているのが現状である。

われわれは、Macaca mulatta 種の猿を用いて、経腔的に Margulies 型のコイルを子宮内に挿入し、2~3周期後、コイルの存在を確認後、第一群猿では FSH 及び HCG によつて排卵誘発を行ない、開腹前3日間、同種雄猿より電気刺激法で採取した精子で人工授精を行なつた。第二群猿では、Gonadotropin 負荷をせずに自然排卵の状態とし、人工授精を行つた。両群共に、排卵時と思われる時期に開腹し、卵管、子宮及び陰部の卵及び精子の存在を確認した。その結果、対照群では、約50%強の卵を卵管部位から発見する事ができたが、子宮内から卵を見出すことはなかつた。それに比較して、コイル群では数コの卵を子宮内から見出し、卵管内から卵を見出すことはなかつた。以上の実験結果を裏付ける実験を2・3行ない、その結果を発表した。

IUD が、なんらかの機序によつて、受精卵或未受精卵の卵管内移動に推進的に関与している事を知つたが、更に、その機序を究明していく予定である。

質問 矢内原 啓太郎(神奈川)

IUD が入つたままで妊娠するのはどう説明されますか。

答 その機序に関しましては、本日発表させて載いた私共の実験結果から想像致すことはできませんので大変難しい問題であると思います。

家兎の場合、異物を子宮上部に装置すると、下部に着床を認めますが、ヒトの場合の妊娠例でも同じ様な機序によるかどうかは IUD の作用機序の根本的な問題とも関連しまして大変難しい問題と思います。

質問 広 井(新大産婦)

Superovulation 時と自然排卵時との間に子宮内膜自体と着床障害を起す所見の差異があるでしょうか。

答 Superovulation による卵が受精から着床に至る過程で、自然排卵による卵とまったく同じであるかどうかは大変興味深い問題であると思いますが、Superovulation 時の卵の着床過程に異常を認めたとしても、卵の genetic な問題もありまして内膜自体の変化による着床異常かどうかという事を分離して考慮する事が難しく、御質問に対する解答と致しましても、まづ、Superovulation の卵の生物学的な Activity を検討す

る必要があると思います。

質問 林 基 之(東邦大学)

IUD を入れた婦人の場合には、卵管妊娠が IUD を入れない婦人に比べ1/10の頻度であるということは重要であるが、果してその実験材料が同様の条件であつたかどうか、総計上、未産婦に卵管妊娠が圧倒的に多く、頻産婦に少く、事実頻産婦が IUD を入れるから、むしろこの場合、卵管自身にはじめから相違が存在してはいないだろうか。

答 IUD 婦人の外妊率が統計的に、期待値に比較して1/10であるという報告が、本実験開始の発端になつた次第でございますが、その総計によります1/10という数字の中には、先生の御質問の様に条件の一定ということで大変問題があると思いますが、両者の間に多少でも差があるという事実を一応肯定致しました際に、何か卵の transport に異常があると、一応考えてもよろしいのではないかと思ひました。

質問 高 島 達 夫(国立小児病院婦)

IUD を用いれば uterus はつねに軽い刺機状態にあり Ovulation 時はその為とくに強く現われ uterus 及び卵管の軽い Contraction を起す可能性があり、それが原因で着床しにくいとか卵管への transport が遅れるとかいうことが起るのではないのでしょうか。臨床的には IUD を用いて Lunbago を Klegen するような例から考へて上に述べた事もわかるような気がするのですが如何でしょうか。

答 先生の御指示の通り、本日の実験結果は、結局現象的な意味づけしかそこからは生じてまいりませんで、たとえば一体卵の transport に影響を与えている本体は直接的になんであるかという事はさらに研究的にも、重要な事と存じます。

数年前からミシガン大学のパーマン教授がコイルの中に装置しましたマイクロトランズダを用ひまして子宮筋の action を測定する試みをされている様です結果は出てない様でございます。子宮の異物が内膜に接し、持続的な irritation を生じた場合何んらかの機序で子宮卵管部あるいは卵管に effect を与えているという事は当然考えられる事と思ひますし、今後の研究に持たれると思ひます。

最終追加 桜 林 元 夫(横浜市)

下腹痛等の不快感を訴える者は未産婦が多い。未産婦と経産婦では子宮腔の形状が異なるので Monkey の場合はどうだろうかとの疑問は有ります。

質問 鈴木 秋 悦(慶大産婦)

林先生に対しまして

1) ラッテの受精卵の in vitro での培養が大変難し

いという事は文献上でも明らかにされておりますので *in vitro* での分割発生に御成功された事は大変意義深い事と存じます。

私共もラッテ卵の *in vitro* での初期発生の実験の第一段階と致しまして、卵管膨大部の organ culture との併用でこれを見ていますか、卵管内での発生は大変よくまいりますか、卵管因子を除いた条件では難しい様に思います。

ラッテ卵の培養の難しさの原因と致しまして、分割スピードが非常におそいという事が関連している様に思います。

2) トロホプラストの培養開始の時期と分化の進展性の関連性を考慮されて培養されれば大変興味深いと存じます。

3. 染色体が XXY を示した停留辜丸症例

百瀬剛一・片山 喬・今津 曄(千大泌)
中島博徳・藤森宗徳・村田三沙子(千大小兒)

8歳9カ月男児、両側停留辜丸、貧血を主訴とした。患児出生時の母年齢は43歳、同胞6人で患児は末子。

解診上、辜丸は両側共小指頭大で鼠径部に存在し、骨格異常として下顎切歯の融合歯が見られたが、泌尿器系に奇形を認めなかつた。諸検査にて Hb 36.5%, Rote 443万, Ht 23%, Wa-R (-) 尿中ゴナドトロピン 8 MUU/day, 17-KS 2.98 mg/day, 17-KGS 0.80 mg/day, ¹³¹I-uptake 30.2%, IQ=77. 細胞学的検査にて性染色体陽性(35%), 性染色体 XXY を示す思春期前 Klinefelter 症候群と診断した。

上記の症例を報告すると共に若干の文献的考察を加えた。

4. 映画、卵発生と受精卵分割

林 基之・於川若磨・間壁さよ子(東邦大産婦)
答 林 基之(東邦大学)

ラットの組織培養による卵分割は世界の文献にもないのですが、この業績はすでに数年前教室の保條君がしており、培養条件も定まっておりますが、近く外国雑誌に発表したいと思っております。鈴木・柳町両博士がこの価値を認めてくれました。

特別講演

エストロゲンの作用機序

特に子宮内リン脂質の役割について

相 沢 義 雄(東葉大薬理)

去勢雌ラットに estradiol を投与すると、子宮は短時間のうちに重量を増加し、投与後、4~6時間以内に約

2倍の重量増加を示し、その後一度減量する。このとき子宮の組成々分のうち主として増加するものは水分および塩類であり、蛋白、核酸などは増加しない。しかし、このときリン脂質のみは水分の増加と同様に急速に増加する。蛋白、核酸などは estradiol 投与後、12時間をすぎた頃より増加し、一度減少した子宮重量は再び増加し、約30時間後に極大を示す。

子宮内リン脂質生成過程で estradiol で促進される部位を、³²P 標識化合物を使用し検索した結果、もつとも初期の段階である ethanalamine, choline などの塩基がリン酸化され phosphorylethanalamine, phosphorylcholine などが生成される過程ですでに促進されていることが解つた。また子宮内リン脂質のうち phosphatidylethanalamine が estradiol に対し反応性に富み、又重要な役割をしていることが解つた。

生体中には数種の estrogen が存在するが、estradiol は、6時間後に極大を示す第1の反応にもつとも強力に作用し、estrone は約30時間後に極大を示す第2の反応にもつとも強く反応を示す estrogen である。又合成卵胞ホルモンは第1の反応を示さず第2の反応のみを示すことが解つた。

去勢ラットを estrogen で priming しておき、これに progesterone を投与し、さらに子宮内膜に刺激をあたえると deciduoma を産するが、このとき子宮内のリン脂質、特に phosphatidylethanalamine の生成が促進されていることが解つた。このとき合成 estrogen は estrogen priming として無効である。

近年、Gorski, Mueller らはラット子宮の核内 RNA polymerase が estrogen により早期に活性化されることを報告している。私等は、RNA polymerase とリン脂質の関係について検索した結果、子宮核内 RNA polymerase 活性は、phosphatidylethanalamine により *in vitro* で32~43%活性が増加することを見出した。しかしステアリン酸やコレステロールは逆に RNA polymerase 活性を低下させることが解つた。

以上のように estrogen の子宮に対する作用機序の上においてリン脂質は多方面にわたり重要な役割をはたしていることが明らかとなった。

第46回 日本不妊学会関東地方部会

日時 昭和42年12月8日(金)午後3時

場所 森永本社ビル本館5階会議室

1. 体重変動と女性機能について

飯塚理八・〇河上征治(慶大婦)

るいそうについては無論であるが、戦後肥満について

症例	肥満度	+20%以上 (肥満度)	+10%~+20%	±10%未満 (標準体)	-10%~-20%	-20%以上 (るいそう)
一般外来婦人		5.6%	13%	51.5%	23.5%	6.4%
無排卵婦人		13.3%	12.1%	47.0%	17%	10.3%

も小児科では肥満児の問題として亦内科では肥満症と種々の内科的疾患の關係に於て検討されている。私達はこれら肥満及びるいそう即ち女性の体重変動と性機能について調査研究した第一報を報告する。

内容

- (1) 肥満度の判定法。
- (2) 一般婦人科外来患者の年齢別肥満度調査及び不妊症患者の肥満度との比較。特に有排卵婦人と無排卵婦人の肥満度の比較検討。
- (3) 肥満及びるいそうの契機及び彼等の月経及びBBTの状態。
- (4) 肥満度と尿中 Estrogen の關係。
- (5) 急に体重の増減(±10%以上/年)を來たした女性の月経及び BBT の変化及びその治療症例報告。

肥満度は松木氏の日本人標準体重表を使用した。一般外来患者1,000名の肥満度及び無排卵患者165名の肥満度は下記の如くその分布に差があり、無排卵婦人では肥満るいそうの兩極端の分布率が多く体重身長のアンバランスが目立つ。

標準体婦人に対し肥満症、るいそう婦人には月経異常 BBT 一相性の率が多、特にるいそうよりは肥満婦人にそれらが高率で約56%の月経異常(特に稀発過少、無月経が多い)がある。無排卵も肥満症に多く約52%にみられた。

尿中 Estrogen については無排卵婦人に於ては肥満度に関係なく低値を示す者が多いが排卵のある婦人に於て肥満症婦人に低値を示す者が多い。体重変動後性機能変化を來した症例を経過観察すると特に肥満婦人に於て体重減少をはかることにより排卵誘発及び月経異常の改善例が見られ、肥満婦人の不妊症の治療の第1段階としてまず体重減少をこころみることは有意義である。

2. ポリエチレンリング装置前後の組織検査

桜林元夫(横浜市)

ポリング装置前検査にては、脱落膜遺残(分娩後あるいは中絶後)と退行変性組織が多く、日付診との不一致、月経は実は軽増殖症の出血であつたものもある。経産婦には軽炎症の細胞浸潤も少なくない。併し、分娩後縮小子宮であつても、健康内膜のものは、装置後も異常が無かつた。

装置後検査では、早発月経(周期短縮)、月経前脱落膜化著明の変化が多く、Estrogen の分泌は増加あるいは充分である事が思われる。

増殖期小出血、早期分泌期小出血、早期分泌期退行変性は、ホルモン分泌の動揺が1~2例に現れたものである。

Less marked hyperplasia 8例は、排卵遅延と Estrogen の分泌延長を示すものだろうか。

16~17週日の増殖期像(28~29日型)は排卵の遅延は想像されるが、月経周期の遅延(發育のづれ)とは思えない。

以上の81例の組織診に加えて、260例、708延装置年に於て、中間痛(排卵時期に下腹満がある)が20例と増加して居る。即ち、排卵期に一致して子宮収縮性増加、之に関連して卵管運動性増加も推測される。

ポリング装置例では、細胞浸潤、線維化は著明で無く、内膜發育のづれも著明で無い(排卵の遅延は有る)。

Estrogen の分泌充分と排卵時期の性器の運動性増加、即ち性器の異物排出作用が、其の避妊機序であろう(受精卵が着床しない機序)との意見に達せざるを得ない。今後はホルモン分泌と性器の運動性測定、性器内受精卵の追求を行なはねばならない。そして此等の変化は病的で無く、生理的範囲内に近いものと思われるから、綿密に観察しなければならないでしょう。

3. 未成熟マウスの早期排卵に関する観察

沢田喜彰・渡辺満利・塚田今紀江
(実験動物中央研究所)

ヒトの思春期発動の機序についての、従来の知識は、なお限られており、これに関する比較生物学的な観察も又、今後に多くの課題を残している。齧齒類に於ては、成熟期以前に於ける Aging と下垂体及び卵巣の組織学的及び組織化学的変動、下垂体の Gonadotrophin 含有量、外来 Gonadotrophin に対する卵巣反応等との相関についての研究成果が主としてラットを用いて報告されている。然し、自然排卵自体と、早期性成熟過程との関連については、いずれの齧齒類に於ても、ほとんど知られていない。私共は思春期前期のマウスの卵管内卵を観察することにより、この時期に於ける自然排卵と膣開口、卵巣及び子宮重量の変化、卵巣の組織変化との相関についての相関について、興味ある結果を得たので報告す

る。観察は、9~35日齢の明確な ICR マウスを用いて行つた。卵管内卵は、解剖顕微鏡の下で、1/6注射針により、洗い出した。

結果 1. 9~11日齢で既に30%の動物に自然排卵が認められ、12~14日齢で、排卵陽性率は、70%と急増する。この後は、日齢とともに漸増し、30~35日齢で10%に達する。2. 排卵数は、9~11日で平均1.8で、その後日齢と共に増加し、35日齢で5.8に達するが、ICR マウスの平均排卵数12.3よりも少ない。3. 陰開口は、15~17日齢で一過性に20%の動物にみられ、その後、27~29日齢で再び23%にみられるまでは、ほとんど0に近い。4. 子宮重量は、陰開口が、一過性に見られた時期に一致して、15~17日齢で1旦急増された後、27~29日から再び急増する。5. 卵巣は、14日齢で卵胞胎形成開始が起り、17日齢で卵胞発育は、著しく促進され、それ以後は、成熟に達する迄徐々に発育を行うようである。こうした高率の思春期前自然排卵の傾向は、C₃H, BALB, NC等の他の Strain のマウスでもみられるようです。以上の成績から、従来病的な現象として見逃されたと思われるマウスの思春期前に於ける自然排卵は、寧ろ生理的現象としても良いかと思われる。これらの知見は下垂体一性腺一二次性器の思春期起始に際しての機能的関連を今後検討するのに、有意義なものと思われる。

質問 松本先生(群大)

7日齢あたりの卵巣では排卵した例でも卵胞の発育が余り見られなかったということですが、未成熟の卵胞から排卵するというのでしょうか。

私共は小児期から思春期にかけて女兒の尿中 FSH と LH とを測定していますが、小児期に FSH は低いが、LH は高く、思春期前期になると LH が低下し、初潮発来後は再び LH が上昇するという結果を得ています。

このような点から、下垂体 gonadotrophin との関連を検討して載せたいと思います。

答 沢田喜彰(実験動物中央研)

日齢の早いマウスの卵巣では卵巣自身を破損し、卵を引出す可能性は無くはありませんが、このことは、充分留意していることでもあるし、又個体当りの卵検出数が例えば、5個以上も見られるものも多数有り、こうした例では卵巣の破損によるものとは思われません。9日齢で排卵のあつたもので、卵胞発育の著しくない例でどうして排卵しうるのかの機序は、今後よく検討したいと思えます。併し、こうした日齢では、卵は、成熟度からみると第一次卵母細胞が大多数にみられるようです。脳下垂体の組織学的検討及びゴナドトロピン含量等の観察は、こうした自然排卵との相関に於て、是非、行ないたいと存じております。

4. 家兔胚の 2, 3 の性状について

岩城 章・間壁さよ子・西脇俊幸

平川 舜(東邦大産婦)

哺乳類卵の研究の一部として、家兔胚に関して次の如き成績を得た。

1) 回収率：約75%である。

2) 大きさ：4日胚は0.5~1mm で次第に増大し、6~7日胚では平均5~6mm となる。また胚齢が進むにつれて大小差が生ずる。

3) 形態：4日胚は球形で、ムチン層、透明帯はかなりの厚さを有す。5日胚以後は楕円形となり。ムチン層は消失し、透明帯は薄くなる。

4) 組織学的所見：Trophoblast 細胞核は大きく楕円形で淡染し、数個の核小体を有す。Embryoblast 細胞核は小さく円形で濃染し、核小体は明瞭には認められなかった(Giemsa)。

5) 電顕像：透明帯は density の高い外層と、低い内層に識別できる。Trophoblast 細胞から透明帯側に無数の micro villi が突出している。

6) Autoradiograph：³H-Thymidine 含有のMedium で1時間培養後 ARG を作製するには0.25~0.5 μc/ml の濃度が最適である。Medium 中の Thymidine は短時間に胞胚腔中へ入り、この Thymidine が胞胚細胞の DNA の合成に利用されると考えられる。medium を生食にすると胞胚は1時間後には collapse を起し、uptake は全然認められない。Hanks, Eagle, YLE, TCM 199等の使用例ではその Labeling Index は75~80%でほとんど差違は認められない。しかし ³H-TdR を含有しない Eagle, 30% 牛牛血清添加 TCM 199液で培養し3時間毎に Thymidine の取り込みを観察すると、18時間迄は差がみられないが、以後 Eagle 使用例では急減し、30時間では LI は0となる。一方 TCM 199液使用例では、33時間迄はほぼ同値を示した。胚齢による LI の差はほとんど認められずほぼ80%である。

5. 雌ラットの幼若期より成熟期に至る下垂体ゴナドトロピンの時期的変化について

渡辺 斌(九州歯大内科)

松山 栄吉(東京厚生年金病院産婦)

雌ラットの puberty 発現の機構を研究する目的のひとつとして、下垂体の FSH および LH を、幼若期より陰開口期を経て成熟期に至る期間について、その量を測定した。実験動物は Sprague-Dawley 系ラットを用い、FSH および LH の bioassay は、それぞれ Stee-

Iman-Pohley および Parlow の方法を用いた。この実験に用いたラットの膣開口は、生後32ないし44日にみられた。このさい同時にラットの体重、下垂体前葉、卵巣、子宮の重量を測定、その年齢的增加の推移を観察したが、これらは幼若期より膣開口期を経て成熟期に至るまで、ほぼ一定の直線増加を示し、膣開口期前後において、とくに著変を認めなかつた。

下垂体 FSH の総含有量は22~23日で最高値を示し、以後減少を示したが、FSH 濃度で表わした場合も同じ傾向を示し、22~23日で最高値を示した後、膣開口に先立ち急速に減少した。LH の総含有量は28日より膣開口期にかけて高値を示したが、成熟期の proestrus の時期とあまり差がないのに比し、LH 濃度は21日に最高値を示し、FSH 濃度と同様な傾向を示したが、その減少の割合は FSH よりゆるやかであった。

幼若期に下垂体ゴナドトロピン値の高い理由を検討するため、下垂体前葉の organ culture を行なつた。若幼と成熟ラットにつき下垂体前葉を単独に、あるいは視床下部抽出液と共に培養し、培養液の FSH 活性を6日間追跡したところ、成熟ラットでは培養のあいだほぼ一定量の FSH を示しているのに対し、幼若ラットでは急速な下降をみ、若幼ラットでは生産、分泌も成熟ラットより低いが、下垂体内に蓄積されるものと推定された。

幼若期における下垂体の LH/FSH 濃度比を計算すると、その値は puberty に向つて急速に上昇し、膣開口期に生後22~23日の約3倍に達し、以後その値を持続する。すなわち FSH に対する LH の相対量の上昇が、puberty 発現の機構に重要な意義をもっていると考えられる。

追加発言

5. 雌ラットの幼若期より成熟期に至る下垂体ゴナドトロピンの時期的変化について

御園生雄三・○齊藤 実・関 光倫
高柳 博海・本間 誠・吉原暉文
白石真人(千大産婦)

われわれは先に Sprague-Dawley 系雌性白鼠について幼若期より性周期発現に到る下垂体前葉の FSH 及び LH content の変動を夫々 Steelman-Pohley 法及び Parlow の OAAD 法にて測定し、本年4月第40回内分泌学会にて発表したが、その成績を追加致します。

先ず FSH の変動についてみると、生後22日では per. pit 97.36 μgr と高値を示し、その後生後29日で 53.99 μgr 、生後36日で 28.75 μgr と漸次低下を示し、膣開口時の生後37~41日では、24.17 μgr と、幼若期より性周

期発現にかけて、下垂体前葉 FSH content は漸減する傾向を示した。

また、LH についてみると、生後22日では、per. pit. 14.15 μgr であるが、生後29日では 18.74 μgr と peak を示し、その後生後36日で 9.07 μgr と低下を示し、膣開口に到っている。

1964年 Parlow 及び Ramirez 等は夫々下垂体前葉の FSH 及び LH content が幼若期には高値を示し、性周期発現に伴い、夫々急激な低下を示すことを報告して居りますが、吾々の成績では下垂体前葉の FSH 及び LH content は幼若期には共に高値を示すが、その peak は FSH では生後22日、LH では生後29日とずれを示し、膣開口にかけての減少も Parlow 及び Ramirez 等の云う如く急激ではなく、先ず FSH 次いで LH の低下が徐々に起るものと考えられる。しかも FSH 及び LH の最高値のずれは恰も性周期発現の前準備として、先ず FSH が follicle maturation を促し、次いで LH の放出が排卵、性周期の発来をうながすことを示唆しているものと考えられる。

特別講演

Spermatogenesis に関する諸問題

熊本悦明(東大分院泌)

近年 Spermatogenesis に関する研究の進歩は目ざましいものがあるがまだ未解決の点も少くない。そこで現在までの知見をまとめて紹介し、今後のこの方面の研究の一助としたいと考へ Spermatogenesis 研究上の次の様な問題点を中心に述べてみる。

- 1) Sertoli cell と germ cell とは起源を異にする点
- 2) Spermatogenesis の Stage, cycle 及びその時間的構成上の問題点
- 3) germ cell と Sertoli cell の立体的相関性
- 4) Stem cell renewal について
- 5) Spermatogenic wave について
- 6) Spermatogenesis の control 機序について
- 7) Spermatogenesis と下垂体性 gonadotropin との関係について
- 8) Spermatogenesis と androgen との関係について
- 9) 臨床的立場よりの Spermatogenesis の発達促進の回復に関する問題点

Reproductive Biology に関することども

木下 佐(東邦大学産婦)

第 47 回 日本不妊学会関東地方部会

日時 昭和43年2月23日(金) 14時

場所 講演会 (14.00~16.00) 小杉会館 8階

1. 牛(自然例)およびラット(実験例)の Hydrometra complex について

本 間 惣 太(農林省家畜衛生試験場)

子宮腔が著しく拡張して、その中に透明または混濁液を貯留する牛の所謂 Hydrometra の発生機序については、ほとんど解明されていない。今回、演者は24例の牛の所謂 Hydrometra の形態を肉眼的、顕微鏡的に調べた結果、これらの異常子宮の発生要因として、卵巣の囊腫様大形卵胞、子宮内膜の滲出機転、子宮頸管の狭窄の三者に注目した。なお、子宮内膜では、炎症性変化を伴うものと、この変化に乏しいものが認められた。従つて、これらの異常子宮の発生機序の1つとして、大形卵胞に由来する Estrogen が子宮内膜の滲出機転をたかめ、その結果、子宮内腔への滲出液は頸管狭窄のため子宮外への排出が妨げられて、長期間子宮腔内に滞留するに至る。これが透明液を貯留する病型で、これに炎症性反応が参加すると混濁液を貯留する病型に移行するものと考えられる。このように異常子宮の形態、発生機序に関する考察をもとにして、演者はこれらの異常子宮に対して Hydrometra complex という呼称が妥当であると考えている。

一方、卵巣除去ラットに子宮頸管結紮、Estrogen 投与、または正常ラットに子宮頸管結紮を施すと、Hydrometra complex が発生した。またその経過中に子宮内膜に炎症像を伴わず、透明液を貯留する病型から、炎症像を伴つて混濁液を貯留する病型への移行が確認された。これらの実験結果は、上述の Hydrometra complex の発生機序に関する考え方をうらづけるものと思われる。なお、この病型の移行には細菌が関与することが示唆された。

2. HCG のラチオイムノアッセイ(10分)

大 沢 辰 治(東京通信産婦)

3. 分画射精について

飯塚理八・小林俊文(慶大産婦)

射精物を二分画採取したさい、精液の一般性状として、第一分画が精液量は少で、精子数は多いことが多いことは既にしばしば記載されておる。我々も二分画採取法にて採取された精液について、一般性状に加え、精

子そのものの質を検討するために、1) 液体腔素凍結保存容器中にて -196°C 凍結、融解後の精子蘇生率、2) 反復凍結、融解後の精子蘇生率、3) 呼吸、4) 新鮮精液及び -196°C 凍結、融解後精液について夫々解糖力等を比較、検討し、1), 2), 4) については第一分画の方が第二分画より良好であり、3) については差を認められなかったことを既に第12回日本不妊学会総会に於いて発表した。これら基礎的研究の結果、分画射精法を精子寡少症患者の人工授精に応用することは意義あることと考え、その後本法による AIH を行なっているが既に数例の妊娠例をみたので報告する。症例 I, 30歳、不妊期間6年の原発性不妊、初診時精液検査で、精液量2cc、精子濃度2000万、運動率70%、又無排卵周期症のためクロミフェンにて排卵誘発せしめ、AIH 5周期旅行せるも妊娠不成功、AIH 時の精液所見は精子濃度1000~1500万、運動率10~20%、次いで分画射精法を用い AIH 施行、第一分画 $1800 \times 10^4/\text{cc}$ 、運動率30%第二分画 $800 \times 10^4/\text{cc}$ 、運動性ほとんどなしで、第一分画液にて妊娠成功。症例 II も過去5周期 AIH にて妊娠不成功、第一分画 $800 \times 10^4/\text{cc}$ 、運動率20%にも拘らず妊娠成功例である。症例 III はフナーテスト陰性のため AIH 施行せるも AIH 施行時精子濃度 3500×10^4 、運動率80%で妊娠せず、本法用い妊娠成功、そのさいの第一分画、 $8000 \times 10^4/\text{cc}$ 、運動率90%、第二分画は $3000 \times 10^4/\text{cc}$ 、運動率40%で、両者間に顕著な差のみられた例である。以上の妊娠例からみても分画射精法の人工授精への応用は試みるべき方法と思われる。

質 問 東 福 寺(慶大泌)

臨床的に AIH 施行時不成功であった精液と成功した際の精液中の果糖量は如何?又その濃度の影響について如何にお考えですか?

答 小 林 俊 文(慶大)

現在迄の私共の検索は、精子の性状についてのものです。精漿の第2分画にフルクトース濃度の多い事は、Harvey らによつても報告されていますが、これが直ちに精子妊孕性と直接の相関がある事についての証明は未だないと思います。

4. 新造影剤サルピックス(Salpix)の使用例

塩島令儀・香西義昭・○植村次雄
浜野 穆(横浜市大産婦)

造影剤には周知の様に油性のものと、水性のものがある。油性のものは吸収され難いこと、血管内大量注入時の危険性などの難点があり、水性のものでは局所刺激作用が強く、又、撮影時期の難かしい等の欠点がある。我々は水性で高粘度度の Salpax を使用する機会を得た

ので報告する。Salpix は 3-Acetylamino-2,4,6-Triiodo-benzoic acid の Na 塩と PVP の合剤である。

対象は当科外来の 36 例である。Salpix は 68.5% の高度の沃度を含んでおり、鮮明な造影能を有していた。刺激性についてみると、術中及び術後強度の腹痛を訴えた 4 例は共に卵管閉鎖の症例であることなどから、その下腹痛は機械的な刺激や子宮内圧の亢進などによるものであり、腹膜刺激作用によるものではないと思われる。又、全例中嘔吐したものはなく、1 例に悪心をみたにすぎず、腹膜刺激作用は少ないと考えられる。粘稠度については、Salpix は、37°C で 200 cps と良い条件を備えている。吸収の面では、水溶性であり、24 時間後には、完全に吸収されているのを観察した。アレルギー反応については我々の行なった使用経験の範囲では見られなかった。

この造影剤は油性剤の特徴、即ち高い粘稠度と優秀な造影能を有しており、脈管に入つて油性エンボリーを起こしたり、腹膜や卵管に滞留して、異物性肉芽腫を形成する等の油性剤の欠点を排除していると思はれる。又、一般の水溶性造影剤粘稠度が低くなく、局所刺激作用も少ない。

36 例の少ない症例であるが、その使用経験を報告する。

追加および質問 池内正光(慶大)

我々も 60 例経験し内 10 例に連続撮影を行ない残り 50 例に盲目二枚撮影法を行ないました所、下腹痛を訴えた症例が多かった。そこで造影剤を 40°C 位に温めて施行した所疼痛を訴えるものが非常に少なくなつた。又今迄の水溶性造影剤ではむずかしかつた頸管無力症の撮影にも適していた。

答 術前にはブスコパンを 1A 投与した。卵管閉鎖の場合には下腹痛が強く出たが、これは子宮内圧亢進或は機械的刺激によるものと考えられる。(植村)

5. 不妊症の心身医学的考察

岩淵庄之助(慶大心身症センター)
落合寛・岩田嘉行(川崎市立病院産婦)

生命の創造一人類の種への奉仕という神から課せられた大きな命題は今日医学の場において不妊症の研究として生物学者、婦人科医の 1 つのテーマとなつている。欧米においては近年これらのグループに更に精神科医、心理学者が加わり身体面と同時に精神面(心理面)よりする研究すなわち心理的な影響によつて妊娠のための生物学的課程のある部分が阻害されるかという身体と精神の相関=精神身体医学(心身医学)の立場より検討されている。私共も欲求する本能と家庭社会環境によつて構成さ

れた性格や複雑な心理課程をもつ人間を対象としての不妊の問題について研究を進めているが今回は不妊因子の卵管疎通性の問題について心身医学の立場から検討を行なつた成果について研究を発表したい。

研究目的—精神葛藤や欲求不満等の情動障害が精神面に影響して神経症として表出するがこれらは又自律神経系を介してその支配臓器に影響のあることは心身症として今日明らかになつている。今回私共はこの関係を知るため正常者にある種のストレスを与えこれが如何に卵管に影響を与えるかについて実験を行なつた。すなわち卵管疎通性を描写式子宮通気法を行ない正常型の波を画いている時①本検査に全く関係のない言葉による不快な刺激、②痛覚を与える不快な刺激③本検査に関係のある言葉による不快な刺激を与えた。①、②に全く反応しないのに③の刺激においては 3 例とも直ちに反応を示した。これは人間は自己の内、外より数限りない刺激を受けているにも拘わらず適応の心理はその場、その時の合目的にこれらの取捨選択を価値観念に照し合せて目的の、欲求の遂行を期待していることを、そして欲求が阻止される時には抵抗を示すことを、更に言葉の刺激は意識(大脳新皮質)の水準にてとらえられるのでこれが無意識(自律神経中枢のある旧古皮質)に影響を与え身体表出を取ることが判断された。52 例の臨床例を検討し治療成果、心理的背景、性格等について報告する。

追加 林基之(東邦大産婦)

一昨年ストックホルムの学会でも卵管の生理が問題となつておりましたが、このような面は動物実験のみでなく、人間の臨床実験も必要で、この際間脳—下垂体系の影響により、卵管曲線に変化がでることは極めて興味深く、“卵管の病態生理”の新しい解析法と考えられ将来研究が進められるべきものと思われる。

答 岩淵

先生のお話の通り卵管の生理については色々問題があります。例えば運動とか分泌とか、今回の実験では運動性だけに焦点をしばらく心理面との影響を検討しました。

特別講演

カトリックより見た妊孕性の諸問題

川上立太郎(川崎富士通病院)

1. 科学と道徳が衝突する時、最終的判決は倫理学に俟たねばならない。
2. 我国の医師の倫理は過度の営利性排除、不正診療の絶滅、医師相互間の礼義などであつたが、むしろ人間生命と人権に関する問題が対象である。

3. 倫理学の基本は自然法である、自然法とは物質界に於ける自然界の法則と同様、人間の自由意志と理性の方向づけをする自然に備わった法である。

4. 医者は他のいかなる職業人よりも自然法に忠実でなければならない。医業は一般に非公開であり、病者をあざむく最大のチャンスを持ちながら、而も信頼されているからである。良心的な医師の信条は「私がつとめは倫理に反対せざる総ての方法で患者を救うことである」と。

5. 性の倫理—食欲と性衝動は共に人間の自由支配下にあり且つ自己制限と道徳律の支配下にある。両衝動の乱用は道徳上の制限あり(盗、強姦)。

6. 生命の誕生を意識的に自ら進んで不可能にするような性行為はこの器官の濫用であり、倫理的には許されない。

7. 夫婦関係は受胎を結果しないと知りながらなされても許される。愛の結合それ自体に価値があるからである。{Knaus, 荻野説, 基礎体温, 頸管粘液法(Keebe)妊孕試験テープ(Birnberg)等}。だが積極的手段によらない場合に限る。排卵期認知の研究が望まれる。

8. 子供の数—子供は人間の形になつたお互の愛情の強い鎖で、新しい生活目標を与えてくれる。子供は多い方が夫婦はより安定し、少ない程離婚率が高く、離婚の57%は子なし。但し産児には責任あり、子供の数は夫婦が良心に従つて決めるべきである(責任産児)。

9. 人工妊娠中絶—卵細胞が受精した瞬間に特別な—生物化学的結合体が発生する。之は自然に人間になることに決定づけられている。外から何の邪魔もしなければ、之は立派に法律上の権能ある人間にまで發育するものである。この出発最初の単位は menschlich な存在であるから直接墮胎は自然法に違背する。

治療的墮胎を必要とする病気は明らかに減少した。理由は、治療的墮胎の手術の結果が悪い事と医学の進歩の結果である。医学は速かに且つ真摯に母体と胎児を共に救うために必要な方法を探求せねばならぬ。

10. 人工受精：ここでは非配偶者間授精に限るが、夫は一時的贖罪感と同情心から同意するが、Mayer によれば子供と不明の父に対する夫の憎悪感とは全別の50%に起こり、妻も給精者に対する感性和、子供に打ち明けたい衝動で苦しんでいる。之は一夫一婦の本質と相対立する。肉体への権利は夫婦間の独占で、他人には譲渡できない。これは覆面をかぶつた本当の姦通である。生まれてくる者の人権を無視することになる。将来異母兄弟間の結婚の危険が生ずる。従つて自然法上許るされない。

質問

矢内原 啓太郎

1) 妊娠の定義に就て受精(卵子と精子の結合)です

か又はその着床ですか。

2) 自然に反するという点では知識を悪用する Ryt-honis method と IUD を用いる方法とは相異はないように思はれますがいかがですか。

質問

桜林元夫(横浜市)

1. 受胎とは如何なる内容でしょうか。

2. 古来より常識的には受胎とは子宮内で受精卵が發育する事を意味し、精子と卵子の合一とは科学的に知り得た事で、受胎告知とは受精告知では無いと思う。

答

1. 受胎とか妊娠の定義の細部については勉強不足でお答えする資格はありませんが、受胎は受精卵が着床した時を云い、妊娠も受胎を指しているように考えています。但し新生命は受精の瞬間を以つて始まると考えます。何んらかの妨害がなければ人間にまで發育する存在だからです。

2. 最後の質問に対しては本文の7項に書きましたが、一例を挙げれば、先生の病欠で試験がなくなったことを生徒は喜んでよいが、試験をかくすために先生を登校させないのは良くないのと同様である。

第48回 日本不妊学会関東地方部会

日時 昭和43年6月14日(金)15時

場所 森永本社ビル別館8階談話室

1. 血清性腺刺激ホルモンの免疫学的測定

手塚 堂・松島早苗・中野渡亀夫

(帝国臓器製薬株式会社)

ウマが妊娠すると一種の性腺刺激ホルモンである血清性腺刺激ホルモン(以下PMSと略)が分泌されます。このPMSを検定することは妊娠を診断する上に有用な手段であります。今までは生物学的検定(以下Bioassayと略)によつて行なわれていた関係上、常に実験動物を飼育しておく必要があり随時簡単に検定を行なうというわけにはいきませんでした。

最近、免疫学的検定が広く行なわれるようになり、特に血球凝集阻止反応を利用した妊娠尿中の性腺刺激ホルモンであるHCGの検定が臨床的にも利用されており、PMSの免疫学的検定については1963年Wideらが、64年に渡辺、66年に池本らが報告しています。私達もPMSの免疫学的検定について2、3の実験を行ないました。ウマの血清にスルホサリチル酸処理したものを被検液とし血球凝集阻止反応により血清中のPMSの力価を測定しました。この結果をBioassayの結果と比較しその間の相関関係に有意性を認めました。

2. 子宮内避妊法の効果について

桜林元夫・表島徹郎・天野一忠
大和田富美子・吉田美枝
(神奈川県)

取扱医師40名, 2,312例, 3,326装置年に就いて検討した(組織検査177例, 内視鏡検査6例)

1. ポリエチレンリングは挿入後7日目より粘液に覆はれ, 上部子宮腔の一定の位置に定着して居る. 転位, 下降は出血, 失敗の原因となる. 平Y型 Wing は上部子宮腔装着の儘の失敗妊娠があり Contraceptive Device として不完全な型である. Metal リングは失敗妊娠の流産が多い(38%: ポリエチレンに12%). 複合メタルリングは失敗と障害が共に少ない(1.9%).

2. 月経周期の不一致は40%, 遅延周期12%, 早発周期4%, Less marked hyperplasia 24%である. 周期相の一致例は60%. 即ち生理的範囲内に近い変化であると云い得る.

質問 柄 沢 和 雄(日赤産院)

① 避妊効果の機序よりリング挿入時に於ける排卵との関係.

② 卵管蠕動運動の促進による卵の輸送を早めるため受精抑制効果との報告もあるがその点如何?(1965) Mastraianni 報告.

答 桜 林 元 夫(神奈川県)

卵管蠕動の亢進に就いて, 正常の排卵受精後は其の亢進は無いと Kelley は報告して居ます. 私共も排卵後の受精卵排出作用だけを考えて居ります.

そして正常周期のものは80%ありと推定され, 卵の発育と内膜の周期の不一致が, 其の避妊の mode of action とは云えないと思います.

3. 卵管通気法と IUD 挿入, 抜去時の Propanidid (Epontol) 静脈麻酔の応用

長内国臣・藤井明和・田中清隆
大村 浣・別府清男・岡本将器
(横浜警友)

Propanidid (Epontol) は非バルビタール系に属する短時間作用静脈麻酔剤である. 家兎における最少麻酔量は30 mg/kg であり. 麻酔持続時間は, 他の静麻剤と同様個体差がみられるが, 4~16分と著しく短い. (例へば thio pental 即ち Runonal では16~42分)

従来, 外科, 泌尿器科の小手術, 検査及び 歯科の抜歯, 麻酔の導入等に用いられて来たが, われわれは外来麻酔として, 卵管通気法34例, IUD 挿入, 抜去時12例

計46例に応用したので報告する.

卵管通気は, かなりの疼痛を伴う場合がしばしばみられ, われわれは従来, 卵管運動には変化がないと云う報告もあるトリクロールエチレン吸麻を行なっているが, 月例反覆通気を行なつて, トリクロールエチレンと, Propanidid の比較を行なつた. 又 IUD としてはポリエチレンリングを使用した. 麻酔の方法は, 前投薬なしで, 500mg (10cc)一回静注を行なつた.

入眠量は300~400 mg, 麻酔時間平均3分40秒, 歩行時間平均6分30秒で, 麻酔時間と歩行時間の間には高度の正の相関がみられた. ($P < 0.01$)

トリクロールエチレン吸麻との通気の比較では, 34例中31例が同一判定で, 正常型9例中3例は妊娠して経過観察中である. 相違例はわずか3例8.8%であつた. 約70%に一過性の過呼吸と, それに続く数秒間の稀発呼吸を認めたが, 特に処置を必要としなかつた他, 尿失禁2例, 嘔気1例, じんま疹1例を認めた.

以上から IUD 挿入抜去時の麻酔並びに, 通気時の疼痛除去のための麻酔として Propanidid は有効であることを認めた.

4. 精子および卵子の受精能に関する研究(第1報)

飯塚理八・鈴木秋悦・近藤慶明
(慶大産婦)

追加 林 基 之(東邦大産婦)

受精能については, 精子, 卵子ともに研究方法として制約がありますが, どのようにしてこの卵の受精能を検討するのか重要です. たとえば細胞質内の DNA の動きもオートラヂオグラフィや電顕又は映画のみでどの位おえるか疑問となつてくる. 何か有力な研究方法が見付からないものだろうか.

5. 人精子液体窒素凍結保存と妊娠例

中 田 敏 良(慶大産婦)

1953年以後 Dry Ice 法による凍結保存人精子からの妊娠例が報告されて来ている. しかし Dry Ice 法による精子の凍結保存法は管理が煩雑な点より, 1959年以後 Sherman 等により液体窒素による人精子凍結保存が採用されて来ている. 欧米に於ては1964年に Perloff 等が6例の又, 1966年には Behrman, Sawada が14例の液体窒素凍結保存精子による妊娠例を報告している.

しかし我国に於ては獣医学会での報告はあるが, 人精子液体窒素凍結保存はあまり進んでおらず, いまだ妊娠例は報告されておられません. 私共の教室では, 従来の

Dry Ice 法とともに液体窒素による人精子凍結保存を行なっており、人工授精に応用して、現在までに3例の妊娠例を得ました。

液体窒素凍結保存精子による人工授精は、従来の Dry Ice 法によるテクニック とほぼ同様であり、保存法を Dry Ice より液体窒素に変えたわけで、他のテクニックは変わっていない。Liq. Nitrogen 保存精子による AID 成功例は、1例は保存日数4日間、融解後運動率80%にて施行し、生児を得ており、次の1例は、保存日数2日、融解後運動率65%にて施行するに、12週の妊娠にて流産を起している。又最後の1例については保存日数10日間、融解後運動率70%にて施行し現在妊娠続行中である。精子の超低温保存については、温度ショック、氷晶形成の他に氷晶再結晶の影響が非常に重大であると思われ、Maryman 等の報告によると、 -120°C 以下の超低温保存がもつとも適していると言われることより、従来の Dry Ice 法よりも液体窒素凍結法の方が精子保存には適していると私共は考えている。

質問 桜林 元 夫

- 1) 現在、in vitro に於ける受精は可能でしょうか。
- 2) 精子は、混合して用いるものでしょうか。

答

Frozen sperm を in vitro fertilization に使えるかとの御質問と思うが、現在迄シカゴ大学で成功したという新聞記事があつた他、正式の発表はない。ヒトの卵の体外培養法自体の進歩如何では当然可能性はあると思う。

特別講演

第6回(1968年)国際不妊学会に出席して

林 基 之(東邦産婦)

第49回 日本不妊学会関東地方会

日時 昭和43年9月20日(金)14時30分

場所 農林省畜産試験場会議室

1. 山羊の人工受胎に関する研究、異品種間の受精卵交換移植について

○杉江 信・相馬 正・大槻清彦
(農林省、畜産試験場)

家畜で受精卵の移植に関する技術を開発しようとする目的の1つに、子畜の生産調整がある。すなわち、社会的に要望の多い品種を急速に殖やそうとする場合、その品種の受精卵を多数生産し、それらを他の品種の子宮内に移植して発育させ、特定な品種の子畜を多数生産しようとするのである。しかし、異品種間の受精卵移植の

場合、体格の差異や、妊娠時間の異いから、受胎率の低下や流産、難産の発生が危懼されている。このような危懼を解決するために、体格がかなり異なるザーネン種と在来種の山羊を用い、両品種間で受精卵の交換移植試験を行なつた。その結果、1) 受胎率は70~83.3%で、かなり良好な成績が得られた。2) また危懼されていた流産、難産の発生はみられず、受胎した17例は、1~3頭、計35頭の子山羊を正常に分娩した。3) 生産された子山羊の生時体重は、小型の在来種の受精卵を大型のザーネン種に移植した場合には、自然繁殖における在来種の子の生時体重の範囲にとどまり、大型の recipient の影響を受けて、大きく発育したものはみられなかつた。しかし、反対に大型山羊の受精卵を小型の品種に移植した場合の子の生時体重は、21頭中 $\frac{2}{3}$ にあたる14頭は小さく、小型の recipient の影響があらわれていた。4) 妊娠期間は、いずれも受精卵を受け入れて育てた recipient の品種の場合に類似せず、受精卵を提供した donor の品種固有のものに類似した。このことから、妊娠期間を決定する因子は、母体よりも、むしろ胎児側にあるものと推測された。

質問 鈴木 秋 悦(慶大産婦)

- 1) 未受精卵の移植はなされていますか。
- 2) 体重の非常に小さいものはどういう原因と考えられますか。

追加 鈴木 秋 悦(慶大産婦)

吾々も家免を用いて卵の受精能について移植法によつて検討中です。

答 杉 江 信(農林省畜試)

1) 私どもの研究室では、未受精卵の移植は経験しておりません。家畜では、緬羊で、受精卵は受精直後の1 cell (Woody C. O. 外1963) から、排卵後13日目の blastocyst (Moore N. W. 外1960) まで受胎可能なことが立証されております。私どもがこの実験で使用した卵子は大部分のものが8 cell あるいは16 cell のものです。

2) 大型のザーネン種の受精卵を小型な在来種の recipient に移植した場合に、生産された子山羊の過半数(約 $\frac{2}{3}$)は、ザーネン種が自然繁殖で生産する子山羊よりも小さい生時体重で生まれましたが、これは、おそらく、recipient が小型山羊のため、胎児が発育する過程に栄養の補給が十分にできなかったことから起こつた現象ではないかと考えられますが、要因の追究はまだ行なっておりません。また、移植卵の問題も考慮せねばならないと考えております。それは、今までの経験で、1頭の recipient に1個は正常に発育している16 cell 他の1個は発育がやや遅れている6~8 cell の2卵を移植したこ

とがあります。その結果、同個体から1頭は正常な子山羊、他の1頭は小さい未熟子が生まれました。また72時間体外で培養した卵子を移植して2頭の子山羊を生産しましたが、2頭とも虚弱子で生後1日～2日で死亡しております。この2頭の子山羊の在胎日数は正常で、体格も普通のものでした。このような経験から異常児の発生は、早期の卵子発育課程で、その要因を所有しているものもあるのかも知れませんが、経験した例数が少ないために結論は出し得ません。

質問 飯塚理八(慶大婦)

1. 妊娠期間は donor 側の影響を受けられるというが、如何か。
2. 新生児の体重のコントロールは受入れ側の個体が行なうのですか。

答 杉江 信(農林省畜試)

1) 今発表致しましたように、妊娠期間の異なつた2つの品種間で、受精卵を交換移植した結果、妊娠期間は明らかに donor の品種に一致した日数で、ハッキリ区別されました。このことから妊娠期間は、移植した受精卵の品種個有のものに類似する。すなわち、妊娠期間を決定する因子は胎児側にあると推測できます。

2) 生時体重は、必ずしも recipient がコントロールすると言えないように考えられます。例えば、小型の品種の受精卵を大型の品種の recipient に移植した場合には、生産された子は、いずれも小さく、大型の recipient の影響は受けていないと思われまふ。反対に大型の品種の受精卵を小型品種の recipient に移植した場合は、生産された子の $\frac{1}{3}$ は、小さく、自己の品種の個有生時体重まで育たないで生まれ、明らかに小型の recipient の影響を受けていると認められました。しかし残り $\frac{1}{3}$ は大きく発育した状態で生れておりますので recipient がコントロールしたとは考えられない状態でした。生時体重の大小の原因は、胎生時の栄養補給などに求められるように思われますが、ハッキリした結論は出し得ません。小型品種が recipient になつた場合、ある程度生時体重(胎児の発育)をコントロールするのかも知れません。

2. 過排卵ラット卵子の形態的研究 特に卵子の成熟、排卵、受精について

石橋 功(千大・園芸)

過排卵々子に関する一連の問題を検討せんとし、ラットを対照動物として、卵子の成熟、排卵、正常性、受精および着床について、現在までに得られた結果を要約すると、次のようである。

1) HCG の投与量(排卵予定前12時間に)を 50 iu とし、PMS の前処置量(HCG の54時間前に)を 10, 20,

30, 40, 50, 60 iu とするとき、平均排卵数は 17.9, 23.7, 31.7, 41.5, 56.5, 53.7個であり、PMS 量の増加に伴つて排卵数も増大した。排卵数は個体差があるばかりでなく、季節によつても差があり、3～7月に多い。2) PMS 30 iu 又は 50 iu を投与し、HCG 50 iu を追注して過排卵を誘起した時の不正常卵子の割合は 1.23～1.25%であつた。また第2極体形成能でもつて過排卵々子の生活力保有時間を検するとき、排卵後20～24時間で、無処置の場合と差がなかつた。3) HCG 25 iu 処置では、投与後12時間で卵子はほぼ成熟を完了して排卵に至る。PMS 50 iu+HCG 50 iu 処置ラットの卵子の成熟は、HCG 注後12～14時間で80%以上の卵子が metaphase II に達し、排卵は16時間で80%、18時間で完了する(以上の結果の詳細は家畜繁殖誌 12: 127, 13: 109, 1967に)。4) 排卵(排卵前交配の場合)又は交配後6時間における無処置、HCG 25 iu, PMS 30 iu+HCG 50 iu, PMS 50 iu+HCG 50 iu 処置の受精率は 68.8, 75.8, 49.4, 47.2%であつた。5) 交配後9日における無処置、HCG 25 iu, HCG 50 iu, PMS 10 iu+HCG 25 iu, PMS 10 iu+HCG 50 iu, PMS 30 iu+HCG 50 iu の着床は 40/42, 30/31, 8/44, 18/30, 13/30, 0/30匹にみられ、平均着床数は、10.7～12.0であつた。結果 4) から 5) に至る過程および原因について今後検討する予定である。

質問 鈴木秋悦(慶大産婦)

1) Superovulation による卵の受精率が低いということについて何か御意見あれば伺いたい。

2) PMS をくわえてくることによつて正常着床にまで至る Development が障害されるとの事でしたがPMS が卵の maturation に関与した結果であるか。

答 石橋 功(千大・園芸)

1) 過排卵の場合排卵時期が数時間づれること、卵子数が極めて多いので、交配後6時間の観察ではやや低いが、今少し時間が経つても差があるかどうかは現在のところ不明。

2) 過排卵々子の成熟分裂は正常であり、PMS 30 iu+HCG 50 iu, PMS 50+HCG 50 iu 投与の場合不正常卵子の割合は 1.25%(5853個のうち73個)、1.23%(8509個のうち105個)である。また第2極体形成能で生活反応をみると排卵後20～24時間生活力を有すると考えられるから、卵子自体に原因があるとは考えられない。卵子の下降速度等も一因であろう。

追加 鈴木秋悦(慶大産婦)

Ova Sperma の transport との関係もあるのではないかという御意見ですか。Ova の場合は確に hormonal な effects によつて transport が影響を受ける可能性は

あるが、この場合も Estrogen の量によつて種々異なつた結果が出てくるので必ずしもホルモン環境の変動による Developmental な障害が惹起されるとは考えられない。Sperm の場合は Oxytocin 等の migration に effect を示すものもあるがこの場合は影響はないと思う、推測としてやはり、maturation 過程への影響によつて受精率が低下するもので、受精の時点では、いわゆる penetrated ova の状態であつても Development していかないものが多数含まれているのではないかと考える。

3. 性染色体 XX/XY の Mosaic を示した Hernia uteri inguinalis の 1 例

百瀬剛一・片山 喬・北原敬二
今津 暉・吉田豊彦(千大泌)

14歳男子、初診：S 41.8.29、主訴：外陰部畸形、左陰嚢内容の異常 家族歴、既往歴：特記すべきことなし。生下時より陰茎陰嚢部尿道下裂あり、約1年前より女性化乳房に気付く。手術所見は子宮卵管腔を伴える交叉性睾丸転位症で、Nilson の云う男子鼠径部子宮ヘルニアであつた。Sex chromatin 陰性。Sex chromosomen は XX/XY の mosaic を示した。

上記の如く陰茎陰嚢部尿道下裂を伴い、Sex chromosome XX/XY の mosaic を示した男子鼠径部子宮ヘルニアは極めて稀なもので、ここに報告し併せて若干の文献的考察を行なつた。

質問 丸 山 脩(東邦大産婦)

- 1) XY と XX とどちらの細胞が優勢なのか。
- 2) testis その他体細胞の染色体をみているのか。

答 片 山 喬(千大泌)

- 1) XX/XY=27/17でした。
- 2) 血液培養によるもののみです。

4. 細菌ならびにルゴール液による家兎子宮内膜炎への副腎ホルモンの効果

○武石昌敬・北川武治・太田光彦
溝口省三・常包 正(日大農獣)

子宮粘膜の糖代謝に関する一連の研究を行なつていますが、今回は S, aureus と100倍希釈 Lugol 液を夫々子宮内に注入し、これらの刺激に対する子宮の反応を比較するとともに、これら内膜炎に対する副腎ステロイドの抑制効果も併せ検索した。

材料は2kg以上の雌家兎86羽を発情期、排卵直後並びに偽妊娠期に分け、これをさらに結紮子宮と開放子宮に区分した。これに S, aureus 菌液0.3 ml と100倍希釈 Lugol 液1 cc を子宮腔内に注入し、5時間目と40時間

目にと殺し、5 ml の滅菌液で子宮を洗滌した。流血中並びに子宮腔内の白血球は総白血球、好酸球を算定し、組織中の白血球は Helly 氏液で固定し、包埋、細切のち Pappenheim 染色と、肥満細胞は 0.05% (pH 4) の Toluidin blue 染色によつた。

組織化学的 dehydrogenase は Seligman らの変法に準じこれと併行して PMG 染色も行なつた。pH の測定はガラス電極 pH メーターで、乳酸は Barker & Summerson 法により測定した。

また副腎ステロイドはデカドロン(日本メルク万有)を 0.5 mg/kg を投与した。

この結果、(1) S, aureus での刺激反応は白血球並びに肥満細胞の顕著な透過あるいは浸潤を促し、とくに偽妊娠期で強くみられた。

また乳酸量の増量と LDH 活性が菌注入40時間目のもので示され、嫌氣的解糖作用の旺盛なことがうかがえた。しかしながら、Lugol 液注入子宮ではこの様な反応はみられなかつた。

(2) 子宮内膜炎(急性)に対する副腎ステロイドの効果は開放子宮の発情期で明らかに炎症反応を抑制したがその外の菌液注入群、Lugol 液注入群ではこの様な効果はみられなかつた。

5. 犬の繁殖に関する研究

VI. 人工排卵の適期

○村杉 栄治・田中茂男・吉田仁夫
桑原志都夫・武石昌敬・常包 正
(日大農獣)

演者らは犬の繁殖に関する一連の研究を行なつていますが、すでに腔スメアー像と卵巣機能との関連を明らかにし性周期を定め、更に人工排卵並びに未授精卵子の卵分割等について報告した。

今回は前報の人工排卵法により過去に発情および分娩後の日数が明確なものに対し人工排卵を試み、若干の知見を得たので報告する。

臨床上健康と認めた雑種の中型犬 10 kg 前後のものを 7 頭用い、発情鑑定法は前報(日本獣医学会)に準じ、スメアー像と出血並びに陰唇部の 3 点より診断した。

また排卵の有無は卵子の検出をもつて確認した。

人工排卵法は腔スメアー像が IV 期を示し、更に陰唇部等の所見から非繁殖期と確認したものに対し、1 回目には PMS 200 IV HCG 1000 MU の同時筋肉注射を行なつた。その後、スメアー像が II 期を呈した 1 日目に HCG 500~1,000 MU の追注を行なつた。

1. 自然発情48日目のものでは腔スメアー像の変化、

陰唇部の腫大、出血等は認められたが、発情反応は弱く排卵はみられなかった。

50日目以降のものでは顕著な発情反応が認められ排卵を確認した。

2. 分娩後32日目のものでも発情反応は示されたが、発情が長くいわゆる“だらはつ”の状態を呈し排卵は認められなかった。

分娩90日目以降のものでは顕著な発情反応が認められ排卵を確認した。

6. 実験用カニクイザルのケージ内繁殖方法の実際と経験

藤原 徹・本庄重男・今泉 清
(国立予研獣疫部)

近年、各研究分野で実験動物としてのサルの需要が増大する傾向にある。しかしながら現状では、実験用サルは野生サルを実験室に導入したものにすぎず、したがって実験動物として備えているべき条件を十分に満しているものではないこと、また需要に応じて野生サルを乱獲しつづけていくなれば、将来サル資源は枯渇するであろうことなどが考えられる。このような理由から、1962年以來予研ではケージ内1対1交配による実験用カニクイザルの自家繁殖を検討してきた。今回は実験用カニクイザル繁殖の実際について、主として雌での検討結果を総合的に報告する。1) 41頭の成熟カニクイザルで観察された月経周期272周期は13日から178日におよぶ範囲に分布していたが最頻周期は28日であった。2) これら272周期をもとにして統計学的分析をおこなつて、19日から38日の範囲の準正常月経周期、22日から35日の範囲の正常月経周期の規制をおこなつた。3) 交配期間は月経周期第14日を中心とした7日間とした。4) ラット排卵誘起法を応用した尿中胎盤性性腺刺激ホルモン検出法および直腸からの子宮触診法により早期妊娠診断をおこなつた。前者の方法では交配週を第1週とした第4週に、後者の方法では第5週にほとんどの例で妊娠診断が可能となつた。5) 過去6年間におけるケージ内繁殖による平均妊娠率は約50%であった。6) 分娩後月経周期は第3回周期までは乱れやすい傾向があつた。7) 出生時雌雄仔ザルの平均体重は300g、12カ月齢のそれは1500gであつた。8) サル精液の特徴として射出時にすでに凝固している凝固物の存在があげられる。

実験室内でのサル繁殖を通じて得られる知見は人をふくめた生殖生理の分野における問題解決のための資料として有用であると考え。

質問 亀 谷 謙(東大産婦)

1) カニクイザルの妊娠診断を直腸診によつてなされた由、内診は出来ないものでしょうか。内診より直腸診の方が有利であるという理由でもあるのでしょうか。

2) カニクイザルの妊娠持続期間が一定のところにはピークがあり、それが人でいう妊娠10カ月の満期産に相当するものかとも思いましたが、早産予定日超過には死亡率は多いのですか。又死産の原因はどんなものがあるのですか。

答 藤 原 徹(予研獣疫部)

1) 内診についてはまだ検討しておりません。今後検討したいと考えております。

2) 妊娠期間が遷延と考えられる例でも特に死亡率が高いという傾向はみられません。早産例は経験しておりません。死産の原因は外傷によるもの、羊水の誤嚥によるものを経験しております。

質問 鈴 木 秋 悦(慶大産婦)

1) 私も *Macaca mulatta* 種の monkey を生殖生物等の研究に用いてまいりましたが人工授精、排卵誘発の御経験がありますか。

2) 1例で在胎期間が196日であるという例がありましたが、生下時体重はいかがでしたか。

Delayed Implantation の mechanism は現在まで不明とされていますが、monkey の場合も若しその現象がみられるとすれば非常に興味深く思う。

答 藤 原 徹(予研獣疫部)

1) PMSG を使用しての経験があります。super ovulation となるようです。

2) 196日の妊娠期間の例での生下時体重は、270g(♂)でした。

質問 高 嶋 達 夫(国立小児病院婦)

サルの Semen の Koagula はすべての精液にでるのでしょうか。またその koagula は何分位で liquorfied になるのでしょうか question 致します。

答 藤 原 徹(予研獣疫部)

かならずしも全例に認められるものではありません。射出時にすでに凝固していますが、37°C でも75%程度は凝固のままでのこります。

質問 桜 林 元 夫(横浜市)

1) カニクイザルの平均寿命はどの位でしょうか。ヒトに比較する場合はどの様に考えたらよいでしょうか。

2) カニクイザルの場合、月経周期のパラツキが $\frac{2}{3}$ 位ある様に思われますが、ヒトの場合も10~40%の場があります。

答 本 庄 重 男(予研獣疫部)

1) 文献的には27年位といわれております。ヒトに比較した場合、サルの1年はヒトの3~4年に相当するも

のと考えられます。

質問 沢田 喜彰(慶大産婦)

1) カニクイザルでは、実験室内移行後、性周期の季節的影響はあるかどうか。

2) 排卵期の推定に関する指標のうち、頸管粘液の採取は、こうしたサイズの小さいサルでは困難かと思うが、どう処理しておられるか。

3) 経直腸卵巣触診による排卵期推定の信頼度について。

答 藤原 徹(予研獣疫部)

1) 特に季節的要因によつて延長したという周期は経験しておりません。実験室条件下のためかと考えております。

2) スライドガラスに塗抹できる程度にしか採取できませんでした。

3) 卵胞から黄体への移行が明瞭でないという点であまり信頼性がないと考えています。

追加 鈴木 秋悦(慶大産婦)

1) 排卵の Detecting methods として、われわれも CM の様子とか直腸診、膣診等の方法をとつてみたが、いずれの方法もなかなか大変と思う。Super-ovulation の場合では勿論、直腸診が有効と思うが。

2) われわれも Macaca mulatta 種の猿の排卵から受精に関する Reproductive Biology について検討を種々くわえて来ています。

追加 今道友 則(日獣畜大生理)

私は演者と共同でカニクイザルを実験動物として確立する目的のもとに人為的に繁殖し育種を行ないながら繁殖生理学的研究にも偏異の少ない実験動物として育成する大きな計画の下に研究を進めている。

演者はこの仕事を進めるために各種の繁殖生理学的あるいは臨床的な諸問題をも研究しており、現在行なっている数種の研究も間もなく成果も上るであろうし、会員の方々が御関心があれば従来の各種の調査や実験成績等についても演者にまとめて話して載く機会をもつのもよいのではないかと思います。

7. IUD 挿入時妊娠と Hysterosalpingography

大野虎之進・高島 弘・松井一郎

(東歯大市川病院産婦)

最近、我々は東京歯科大学市川病院産婦人科に於いて、IUD 装着中にもかかわらず子宮内に妊娠したものの二例、子宮外妊娠例一例を経験し、これらの症例について、着床部位並びに IUD の位置を子宮卵管造影法により証明した。

IUD 挿入時の妊娠成立は、IUD の作用機序には未だ

不明の点が多く、検討を加えることは困難であるが、子宮内妊娠例では子宮造影写真及び子宮消息子診において、IUD の下方偏位がみられる。若しも IUD の下降が妊娠成立の要因の1つとなるのであれば、これらの症例では以上の要因によつて、IUD 装着中にもかかわらず妊娠が成立したものとする。

又、IUD 装着中の子宮外妊娠の成立は、本症の発生原因として IUD の存在を考える者もあり、又 IUD 挿入に先行した人工妊娠中絶を重視している者もある。IUD 挿入によつて本症が増加するものか、或は減少するものかは不明であるが、むしろ本症は偶発的なものであり、IUD の挿入とは直接関係ないものとする。

この子宮外妊娠例ではレ線写真上 IUD は子宮腔内の中央に認められるにもかかわらず、右卵管基部に妊娠している。此の事は何んらかの機能的又は器質的な流通障害が卵管に存在したか、卵管における受精卵の移送速度に変化を生じたためか、又子宮内膜の周期の変動と卵管周期の間に変動を来たしたのではないかな等々の事柄が推測された。

質問 桜林 元夫(横浜市)

(1) IUD 挿入後、何か月目でしょうか。

(2) 材質の変化は御座いませんか。非常に美しい、立派な写真だと思います。

答 高島 弘(東歯大産婦)

(1) 8カ月、11カ月、12カ月です。

(2) 材質の変化は認められます。

8. In Vitro に培養下の兎 Blastocyst からの Pulsating Embryo の発達について

尾川 昭三(日大農獣家畜繁殖)

兎 blastocyst を *in vitro* で培養してその発達をしらべた。培養液として Baluda & Goetz (1961) による modified Eagle's medium を用いた。

blastocyst は交尾後 6 日に採取した。これを上述の液 4~5 ml を含む Petric plate に入れ、36°C、5% CO₂、湿度飽和条件の孵卵器で培養した。

zona pellucida は 1~1½ 日後、自然に破れた。32個の blastocyst のうちの13個には、培養 7~8 日後からあたかも beating myocardial cell の存在を示す如き pulsation 現象が現われた。

組織検査ではこれらの資料には血球、血管、曲折した上皮細胞層、その他、embryo 組織に類似する数種の構造が認められた。beating は大型の胞状部分に局限しており、そこには myocardial cell もしくはそれに類似する細胞が存在した。

pulsation を示さない資料でも、あるものはその大き

さが pulsating 資料に比肩するものがあつた。しかし、これらのものは数種の細胞が単に不規則に混じた無構造の塊よりなり、embryo 組織ないし構造は認められなかつた。また trophoblast のみがよく発達しているものもあつた。

以上のことから、演者はこの実験に用いた medium により、兎 blastocyst は zona pellucida の人工的除去等の処理を必要としないで発達することができる、のみならずこの blastocyst を pulsating stage までも培養せしめることが可能であろうと考える。

なお、zona pellucida の herniation がなくても pulsation を示すものが存在した。

質問 平川 舜(東邦大産婦)

- (1) 使用胚齢?
- (2) Beaty 開始の時期
- (3) Beaty Rate ?
- (4) medium について

答 尾川 昭三(日大農獣)

- (1) Blastocyst, 交尾 6 日後
- (2) 培養 1 週間前後
- (3) 55~75 Beat/Min.
- (4) Baluda & Goetz (1961) modified Eagle's

medium

質問 間壁 さよ子(東邦大産婦)

培養方法, 器具について。

答 尾川 昭三(日本農獣)

petri plate を使用し, medium は 4~5 ml, 温度は 36°C, CO₂ 5%, 湿度飽和条件です。

9. 第 3 回国際内分泌学会に出席して

小林 拓郎(東大産婦)

第 50 回 日本不妊学会関東地方部会

日時 昭和43年12月12日(木) 14時30分

場所 森永本社ビル, 本館5階会議室

1. IUD の現況と障害に対する考え方

(日本産科婦人科学会 IUD 調査委員会の討議を中心として)

水野重光・高田道夫・渡辺忠興
(順大産婦)

IUD の歴史は古いがその使用については賛否両論が対立し、実証的根拠が乏しかつたために結論のでないままに現在に至っている。この賛否両論を注意深く検討して目立つたことは自験例多数の所では障害が少なくこれ

を推奨し、自験例のない所では他医による挿入障害を経験して使用に強く反対していることである。

昭和43年日本産科婦人科学会に設置された IUD 調査委員会の目的はこの姿勢を客観的、中立的に把握し、さらに各大学において直接管理下に IUD を挿入し、その成績をまとめ結論を出すことである。第1回、第2回委員会における討議を要約すると次のようである。

1) 障害の発生は半年以内に多く、その時期を異常なく経過したものでの障害頻度は低く、十分監視体系下におくならば早期障害に対処することは十分可能である。

2) 病理組織学的観察においても子宮内膜の異常所見は IUD 附着部に限られ、内膜炎のような重症障害は稀である。

3) 病理組織学的、細胞学的観察において現在の所、悪性変化との関係は認められない。

4) 避妊効果は各委員の報告に差があり 100% とするものもあるが、大略 92% 前後である。

5) IUD 除去後の妊娠については多くの場合影響はないがなお詳細な検討が必要である。

6) 重症合併症の早期出現は挿入時の手技、挿入方法に関係することが多い。

7) 賛否両論の対立が IUD 挿入者の心理状態、IUD の保有期間、保有率に影響を与えている。

追加 毛利 隆彰(横須賀市)

IUD の子宮腔内に於ける状態の内視鏡学的観察に関する研究は行なわれていないので追加する。

1) 満3年間挿入された例については従来考えられていたような埋没現象はない。

2) 挿入後短時日にて出血及び下腹痛、腰痛を伴つた例6例のすべてに於いて IUD は恐らく子宮収縮によって押し下げられていた、なおこの際の IUD は大きすぎるか又は子宮内腔に適合せぬ為と考へられる。

3) 挿入後短時日にして妊娠した例3例については IUD は子宮下部に押し下げられ子宮底部が空虚になつた所に着床した事をみとめた。

4) 私の研究では一部の言われた如く挿入された IUD は絶えず動く為避妊の目的を達していると言う事はみとめられず、挿入された IUD はフィブリン様物質によって移動する事なく固定されている。以上は Polyethylene 製の優生リングである。

追加 村山 茂(東京電力病院産婦)

IUD に関する障害はいろいろあるので、これを分類して考察するのがよいと考える。特に①発痛の問題。②次回妊娠分娩に対する影響。③重症障害(例)これ等は IUD の本質に関する問題でもあるので他の障害とは別

に考えた方がよいと思います。

質問 桜林元夫(横浜市)

IUD の材料による生体反応の差異があると思います。特に生体内における材質の劣化による、重症副作用が起きることも見られるので、IUD の材料に関する御調査は如何でしょうか。

答 高田道夫

材質による差は十分考えられます。私共の自験例は全てポリエチレンリングであり、IUD 調査委員会で自験例について観察する必要があります。

2. 姉妹共に男性仮性半陰陽であつた症例

藤原幸郎・小坂順治・坂田稔
勝間田寛・木村万司・土屋新一郎
佐藤博巳(東医大産婦)

男性仮性半陰陽の代表的な睾丸性女性化症 Testicular feminization が姉妹に見られた症例を経験したので報告いたします。

患者は16歳、未婚で会社事務員。主訴は原発性無月経。家族歴：父母は従兄妹の血族結婚で、両親とも健在。同胞5人、兄弟2名には異常を認めない。姉妹は3名で患者は長女、次女は15歳で、12歳の時、鼠径ヘルニアの診断にて手術を受け、その際、摘出した内容物は睾丸であると診断された。三女は10歳で特記すべきことはなし。

現在：姉妹とも全身の脂肪沈着は女性様、皮膚は湿润、滑らかで緊張し体格は中等。呼吸は胸腹型、髪はやや硬いが、顔面に鬚、面皴はなく、顔貌、音声は全く女性的で、喉頭の隆起は認めない。乳房の發育はやや不良、乳輪及び乳嘴の發育は不良であつた。四肢に剛毛の發育はみられない。陰毛、腋毛は全く認めない、陰唇の發育やや不良、陰核、外尿道口、膣口の位置は正常、膣長は長女3cm 次女3.5cm、内診時、子宮腔部、子宮体、両側附属器とも触知せず。膣は盲端に終わっている。

一般検査成績には特記すべき事なし。

ホルモン定量ではエストロゲン、17-KS の値は低値を示した。性染色体は長女、次女とも46XYの男性型、三女のみ46XX型であつた。

開腹所見は女性内性器は認められず、子宮のあるべき位置に横走る索状の臓があつた。

両側とも内鼠径輪を開いて行くとヘルニア嚢状の部分認め、その内に停留睾丸を認めた。

その組織学的所見は摘出物は睾丸であり、精細管は高度に萎縮しており精子産生はなく、萎縮変形した Sertoli

細胞由来と思われる細胞が観察される。一方間質もまた肥厚し Ledig 細胞の増生が顕著に認められた。

3. 着床期子宮内膜に関する酵素組織化学的観察 (ライソソーム酵素を中心として)

飯塚理八・大野虎之進・己斐秀豊
佐賀正彦・仁科進弘(慶大産婦)

不妊を主訴として慶大病院婦人科を受診せる正常月経周期を有する婦人について着床期に routine に子宮内膜診を施行しているが、今回は同時に酵素組織化学的検査も合わせて行なつた。70例のうちBBT 記載の明らかなもの日付診断をみると不一致7例が認められており、又非定形的黄体期像を示すもの3例があつた。

酵素組織化学的所見では、Acid phosphatase は着床期に子宮腺上皮細胞原形質の apical portion に顆粒状に陽性所見を呈し間質細胞も弱い陽性を示した。β-glucuronidase もほぼ Acid phosphatase と同様の酵素活性を呈した。N-acetyl-β-glucosaminidase は同時期において腺上皮細胞、間質細胞等ほとんど酵素活性はみとめられなかつた。non-specific esterase 活性も acid phosphatase と同様分泌期には腺上皮形質内にことに核上部に陽性を呈した。以上の lysosome 酵素群の他に alkaline phosphatase の活性は分泌期中後期に到ると腺上皮細胞には認められなくなり、血管壁のみ陽性所見を呈した。

以上の観察結果を中心として所謂 lysosome 酵素活性を marker として lysosome の機能、着床機構への lysosome の関与、さらにムコ多糖体を含む糖代謝への関連について論じた。

4. 尿道下裂の臨床

百瀬剛一・片山 喬・北原敬二
外間孝雄・今津 曄(千大泌)

昭和35年7月より昭和43年11月までの8年4カ月間の泌尿器科外来患者数は男12706名、女7544名、総数20250名であつた。このうち尿道下裂患者は Auter sex 6名を含めて61名であり、外来患者数に対する割合は0.3%、小児外来患者数に対する割合は3.2%であつた。その内訳は H. Juxtaglandularis 17名、H. penilis 17名、H. penoscrotalis 17名、H. perineoscrotalis 10名である。停留睾丸の合併は61例中12例19.7%であり下裂の程度が高くなるにしたがつて停留睾丸の合併率も高くなる。61例の尿道下裂患者のうち入院30例でありこのうち第一次彎曲は正手術を施行したものの27例である。この27例中16例に第二次尿道形成手術(Denis Browne 法)を施行し

た。尿道形成術の手術結果は例数は少ないが第1回目成功16例中11例68.7%であり、第2回目成功を合せると成功率93.7%であった。

5. 第4回アジア産婦人科学会について

林 基 之(東邦大産婦)

6. 日本不妊学会創立13年を省みて

長谷川敏雄(日赤中央病院長)

第51回 日本不妊学会関東地方部会

日時 昭和44年2月18日(火) 14時30分

場所 森永本社ビル5階会議室

1. デュファストン使用例の頸管粘液量

織田 明・向井秀信・野口英昭
(虎の門病院産婦)

当院不妊外来に通院する患者の中、機能性不妊、特に黄体機能不全と思はれる症例にデュファストンを投与してその頸管粘液の性状、殊に量に対する影響を観察し、他のゲスタゲン剤投与例との比較を試みた。頸管粘液採取日は排卵日を含めその前3日間の中にあるもののみを成績の対象とした。薬剤投与方法及び量は基礎体温曲線上高温になったことを確めてから一日2錠10日間服用させた。他のゲスタゲン剤を服用した対照例はアノブラールのみ1日1錠、ルテジオン、ノアルテンは1日2錠10日間の連用である。成績はデュファストン使用例は、増量が4例、不変が8例、減量が6例で減量例の百分率は31.5%であり、他のゲスタゲン剤使用例は、増量が1例、不変3例、減量14例でその減量例の百分率は77.8%となり、デュファストン使用例の約2倍を示している。長期使用持続例の正確な観察例のないことと、今回のDataは非常に少数なので結論を出すことはひかえるが、デュファストン使用例の方が他のゲスタゲン使用例より、使用中及び使用後の頸管粘液量の減少がすくない様に思はれる。

2. 吸着カップ付子宮頸管カニューレの試み

柴田直秀(東邦大産婦)

質問 矢野博(日赤産院)

2) に対して入手方法はどの様にしてか、値段は?

答

日本では未だできていないが、輸入可能約100ドル。

3. トキソプラズマ症と流早産

元山清子(東女医大第二病院産婦)

人獣伝染症の1つとして知られているトキソプラズマ症は世界各地に広範な不顕性感染のあることが明らかになってきました。また妊婦が本症に罹患した場合は胎内感染によって、しばしば流早産をおこしたり、本原虫が向中枢性であるため胎児の脳組織を強く侵襲することが注目されております。そこで私どもは、これら流早死産、及び先天性トキソプラズマ症児の防止のため、外来を訪れた全妊婦にトキソプラズマの検査をおこなっております。検査方法は赤血球凝集反応をおこなって昭和42年7月より、44年2月まで、総検査数2439例、そのうち陽性者574例、23.5%でありました。512倍以上の陽性者は19.9%でこれを妊娠可能な年齢を20歳から35歳とみて年齢別に別けてみますと男女、非妊婦をまじえた常松氏の統計よりやや高率でありました。トキソ陽性者の今回の経過中、不幸にして流早産になつてしまったものが、15例、及び12例ありました。中にはつきり原因のわかつているもの5例で他はトキソ以外に原因不明でありました。既往流早産歴と抗体価との関係を見ますと、トキソ陽性者の流早産率18.0%、陰性者は14.0%で、数計学的にも両者の間に有意の差がみられました。トキソプラズマ症は不顕性感染が濃厚で血清反応のみの診断に限界がありますので私どもはマウスを用いて妊娠のどの時期にどの位の量が胎児に移行した時、流早産をおこすのか、動物実験中であります。おそらく妊娠のごく初期、つまり胎児形成の不完全な時期に虫体の胎児への移行がおこるとそのため胎児は死亡し、流産、または早産になり、あるいは、脳組織をおかされ畸形児になるのだらうと思います。このような事から妊婦の流産の多くの原因の1つとして、トキソプラズマ感染を私どもは重視しております。

質問 篠崎一雄(慈恵大産婦)

流早産例の脱落膜、胎盤等の動物試験の結果及び病理組織学的(蛍光抗体法等)により虫体を検出されて居りましたら教えていただきたい。

答

目下実験中です。虫体は検出されます。

4. 当教室ホルモン外来における排卵誘発の成績

飯塚理八・鈴木秋悦・己斐秀豊

小林俊文・今井敏郎・井上彬

(慶大産婦)

最近、HMG-HCG療法の開発、非ステロイド系合成エストロゲン剤であるClomiphene citrate, Compo-

und F 6066 の登場などにより、人工的ヒト排卵誘発を臨床的に排卵誘発のメカニズムに応じて行なうことが次第に可能となつて来た。演者らは、過去5年間に本院ホルモン外来を訪れた無排卵症患者延2,248名に対して行なつた各種排卵誘発法の成績を概説した。各種療法別の誘発率から見ると、HMG-HCG療法が第I度及び第II度無月経に、クロミフェン及びF 6066では無排卵周期症及び第I度無月経症に夫々高い奏功率を示し、この三者が他の方法に比較し、圧倒的優位を占めた。他の方法ではプレマリン及びパルス刺激が第I度無月経に比較的佳良な成績を収め、無排卵症の重症度別に見れば第II度無月経に対して奏功したのはHMG-HCG療法のみと云つて良く、しかも高率の排卵率を示した。各療法別の臨床検査成績について見れば、HMG-HCG療法は主として漸減投与方式を用い、対象としては比較的ゴナドトロピン値の低いものに効果が良く、エストロージェン値も正常乃至それより低値のものに成功率が大であり、投与後エストロージェンの著明な上昇が認められた。Clomipheneの適応としては、ある程度正常の卵巣機能が保たれていることが望しく、ClomipheneとF 6066の交互使用の成績からはこの類似した両剤の適応も多少ずれがあることが示され、両剤の作用機序について、なお今後の研究が待たれる。肥満症と性機能の関連について演者らは特にエストロージェンと性機能の関連について可成りの相関が存することを確認し、肥満・無排卵症患者を体重減少させるだけで排卵誘発に成功させているのでその成績も報告した。

5. clomiphene の人排卵誘発成績(第2報)

伊吹令人・吹沢 秀一・神岡順次
佐藤恒治・五十嵐正雄・松本清一
(群大産婦)

私共は昭和40年より clomiphene citrate を使用して次のような成績を得た。

続発第1度無月経症では47例89周期中36例59周期に排卵を認めた。例数別では76.6%、周期別では66.3%の排卵率である。持続無排卵周期症では31例71周期中、25例49周期即ち例数別では80.6%、周期別では69%に排卵を認め、散発無排卵周期症では13例24周期中12例21周期に排卵、即ち例数別では92.3%、周期別では87.5%の排卵率であつた。以上稀発月経1例2周期を加え第2度無月経を除外した成績では例数別では80.4%、周期別では70.4%の排卵率であつた。投与量別でみると、第2度無月経を除き更に第1回の投与だけに限定するならば50mg投与例では64%、100mg投与例では73.1%であつた。

150mg投与例は第2回目の投与以後にのみ見られ、これも第2度無月経に投与した例を除外すると63.6%の排卵率であつた。clomiphene投与開始より排卵迄の日数は13~14日が一番多く、平均は12.1日であつた。高温持続日数は14~15日が一番多く認められた。妊娠率は第2度無月経症は0、第1度無月経症は32.4%、持続無排卵周期症は39.3%、散発無排卵周期症は30.8%、排卵性卵巣機能不全症は20%、全体としては26.7%であつた。妊娠例は28例30回で、このうち投与周期に妊娠したものが21例22回、投与次周期に妊娠したものが4例、投与後2~3周期に妊娠したものが4例(但しこの中の1例は先に投与周期に妊娠分娩している)であつた。この30回の妊娠のうち満期産が15例、早産2例、流産6例、現在妊娠中のもの3例、予後不明4例である。満期産及び早産計17例のうち双胎は1例であつた。

特別講演

遅延受精と先天異常

松 永 英

(国立遺伝学研究所人類遺伝部長)

遅延受精 delayed fertilization とは、排卵された卵子がおくれて受精する現象をいう。このおくれを、排卵後何時間以上とするかは定義の問題であるが、濾胞外の卵子が時間の経過と共に次第に受精能力を失なつてゆくことは疑いない。一方遅延受精が起こると、時間の経過と共に異常受精卵の割合がふえ、かつ染色体異常をもつた胎芽の割合も高くなることから、ラット・ウサギの実験で認められている(Blandan, 1952, Austin, 1967)。また両棲類での実験で、子宮内に長く留まつていた過熟卵 overripened eggs の受精が、胎児の奇形発生の原因となることを示す研究もいくつかある((Witschi, 1952, Blandan, 1954)。ヒトではまだ確認されていないが、月経周期の中間期禁欲と自然流産との間に密接な関係があると示している学者もいる(Iffy, 1963)。

最近 German (1968) は、高齢に伴う性交回数減少が遅延受精のチャンスを高めることに注目し、これが母年齢と Down 症の発生の間にみられる顕著な相関の原因であるという作業仮説を提唱した。Down 症というのは、これまでモーク症とも呼ばれていた精神薄弱の特殊型で、最もありふれた染色体異常による先天異常である。基礎になる核型異常には、トリソミー(全症例の約94%をしめる)、転座型(約3%)、モザイク型(約3%)の3つがあるが、どれも21番目の常染色体が関係していることが特徴である。Germanの仮説は、その当否は別として、ヒトの性行動を先天異常の発生と関連づ

けた点で興味深い。

演者はこの数年間、Down 症の発生要因に関する疫学的研究を行なってきた。この異常は、日本人でも白人でも約 600 の出産に 1 回の割合で発生し、異常核型の相対的頻度も人種間で全く差がない。またトリソミーの発生率は、母年齢が 30 歳を越えるるとほぼ指数的に増加し、45 歳を越えると 20 歳以下の場合のほぼ 20 倍以上にも危険率が高くなる。年齢に伴う危険率上昇のパターンは、白人でも日本人でも全く差がなく、社会的・経済的層別によっても影響されないようにみえる。

ところで、高齢に伴う性交回数減少が遅延受精を条件づけることは事実なので、これに関して数学的なモデルを作り、German の仮説の当否をテストしてみた。すなわち、1. 女子の生殖管内における精子と卵子の受精能力は、待ち時間 (t) と共に線型に減少する。2. 卵子における染色体異常の発生率は、t と共に線型、または指数的に増加する。3. 性交は排卵と無関係に行なわれる。4. 精子と卵子の受精可能な最大の寿命は、German に従ってそれぞれ 48 時間、24 時間ずつとする。

以上の仮定に基づいて、妻年齢別の性交回数の分布に関する Kinsey らのデータをあてはめると、年齢上昇に伴う染色体異常の平均発生率の相対的増加率はきわめてゆるやかで、高齢女子における発生率は若年女子のその 2 倍を越えないことが明らかになった。この結論は、上に列記したモデルの条件を多少修飾しても、ほとんど影響されない。

以上の結果から、遅延受精が Down 症の発生原因となるという German の仮説は、観察された母年齢効果を十分に説明できないことがわかる。このことは、遅延受精がその他の先天異常や自然流産の原因となる可能性を排除するものでは決してないが、少なくとも染色体不分離の有力な原因でないことを示唆する。

質問 田村 昭 蔵(慶大産婦人科)

delayed fertilization に Triploid が発生するとした場合、どのような mechanism が一番考えられますか。

答

現在の所、十分説明はできません。

第 52 回 日本不妊学会関東地方部会

日時 昭和44年5月23日(金)14時30分

場所 森永本社ビル5階会議室

1. MCG bioassay: 子宮触診およびレ線撮影によるカニクイザルの妊娠判定について

藤原 徹・長 文昭・本庄重男

(日本獣医畜産大)

今道友則・三浦豊彦(予研)

実験用カニクイザル(Macaca irus)の合理的な繁殖をおこなうために交配したカニクイザルの妊娠判定法についての検討結果を報告する。妊娠診断の必要性は云うまでもないが、われわれがとくにカニクイザルで早期妊娠診断の必要を強調する理由として、妊娠例の53%に認められる妊娠中偽月経があげられる。

MCG (Monkey chorionic gonadotrophin) はラット排卵誘起法により、交配開始翌日を第1日とした第16日から26日までの間に検出可能となった。該法による妊娠適中率は100%である。各種の催奇形実験に先だつ妊娠診断法としても有用であることがわかった。直腸壁を介しての子宮触診による妊娠判定は、交配翌日から7日目までを第1週とした第5週には全例で妊・不妊の判定が可能となる。われわれは拇指頭大、扁平で硬い子宮が、ウズラ卵大に膨大しかつ潤軟となった場合を妊娠と判定することとした。簡便、確実な妊娠判定法として推奨しようとする。

レ線撮影によつて妊娠12日以後胎仔骨格が撮影できる。本法は早期妊娠診断としての意義はないが、胎仔確認と胎仔異常の有無を知る手懸りを得ることができると思われる。

質問 桜林 元夫(神奈川県)

1) MCG とはどう云う言葉ですか。

2) 正常分娩は、何週に行なはれるでしょうか。

答 藤原 徹(国立予防衛生研究所)

1) MCG は Monkey chorionic gonadotrophin の略です。

2) カニクイザル正常分娩は23~24週にみられます。

2. Human Placental Lactogen (HPL) の抽出法について

飯塚理八・中居光生(慶大産婦)

人胎盤中に存在し、人成長ホルモン (HGH) と免疫学的に交叉反応を有する新しい蛋白ホルモンである HPL の生理学的意義に関しては未だ十分な検討がなされてい

ない。我々はこの HPL についてその妊娠時の動態を radioimmunoassay を用いて検討するに際して問題となるこの物質の purity に関して行なつた実験成績を報告する。我々は独自の方法を用いて人胎盤からの抽出を行なっているが、その骨子は次の如くである。新鮮胎盤 homogenate の Tris buffer pH 9.0 抽出液を pH 及び硫酸アンモニウムを用いて沈澱させその粗抽出液を DEAE-cellulose の第 1 カラムクロマトグラフィーを用いると、stepwise の溶出で 0.2 M NaCl で溶出される分画にその免疫学的活性が認められ、その分画を次に Sephadex G-200 により gel. filtration を行ない第 3 の peak に認められる活性分画を集め、次に DEAE-Sephadex A-50 を用いて第 3 のクロマトグラフィーを行ない、この最終産物が Immuno-electrophoresis 上で抗 HGH 抗体と 1 本の沈降曲線を形成することを認めた。又、この最終産物投与で家兎に産生した抗 HPL 抗体は吸収等の処置を行なうことなしに HGH 及び HPL と 1 本の沈降曲線を形成することから、高度に精製されていることを確認した。更に各抽出過程における抗原性を有する物質の characterization を行なつた成績を併せて報告した。

3. 暗黒により抑制されたラット精巢機能の光による賦活(予報)

高橋迪雄・崔 奎 植・鈴木善祐
(東大家畜生理)

哺乳動物の雄の生殖機能が光によつて影響を受けていることは疑う余地のない事実である。本報告は雄ラットの性成熟前後における生殖機能に対する光の関与について調べたものである。

雄ラットを生後完全暗黒のまま 47 日間飼育すると (CCD 47 群)、正常明暗条件下で飼育された動物 (NL 47 群) に比して、生殖器官の発育が特異的に抑制されていることを見た。この生殖器官における抑制度を先に発表した CCD 40 群 (生後暗黒 40 日間) と比較すると、精巢及び精巢近接副生殖器は 40 日から 47 日にかけて正常ラットの重量に近付きつつあることが認められた。しかし精囊腺は逆に離される傾向があつた。ラットの性成熟過程で、アンドロジェンが血中を循環して作用する以前に近接した副生殖器に精巢より直接到達したものが作用し、離れた副生殖器に先立つて重量増加を招来することが知られているが、両者を比較した時明らかにこの傾向が窺われるので、暗黒下でも遅れるにしても性成熟は完成していくものと思われる。

そこでこの時期における光の作用を検討する為に、40 日間暗黒下で飼育した後 7 日間正常明暗で飼育した動物

(CCD 40 NL 7 群) を CCD 47 群と比較したところ、生殖器特に精囊腺に著しい重量増加がみられた。この効果は眼球を剔出すると消失することから網膜経由の光の作用と思われる。

以上の結果はアンドロジェンの血中濃度が急激に高まつたことを示唆するので、精巣静脈血中のアンドロジェン濃度を測定したところ、androstenedione はいずれも低値であつたが、testosterone は CCD 40 NL 7 群は NL 47 群に比して約 3 倍の濃度を示した。恐らくこのような動物には、極めて短時間のうちに光により LH が放出されるメカニズムがあり、これによつて旺盛なアンドロジェン分泌が招来されたと思われる。

質問 尾川 昭 三(日大農獣)

眼球剔出の影響については手術の影響が以後 7 日間の副性器発達に影響を及ぼしていることは考えられないでしょうか。

質問 佐藤 嘉 兵(日大農獣医)

光と性成熟に関して近年松果体との関連が論議されているが、本実験に於てもそれを検討されたらどうか?

質問 矢内原 啓太郎(鎌倉市)

生れた時からめくらにして育てたねずみはどうなりますか。

質問 牧野 恒 久(慶大婦)

眼球剔出は眼球のみに限定したのか、または視神経交叉つまり、下垂体茎や視床下部底部まで侵襲を及ぼしたもののか。

答 高橋 迪 雄(東大農家畜生理)

「尾川先生への解答」

ラットの眼球剔出手術は極めて簡単で、はげしいストレスが与えられているようにはみえない。又一般臓器の重量には非剔群と差がないので、手術そのものの影響とは考えにくい。

「佐藤先生解答」

松果体については重量のみを追求したが、各群全く差がなかつた。松果体の関与については懐疑的だが、機会があつたら行ないたい。

「矢内原先生への解答」

生れたときから盲にして飼育した実験は行なつてないが、手術前にどうしても光にさらされるから、暗黒箱で飼つたものと意味合いは違つてくると思われる。

「牧野先生への解答」

眼球のみを剔出したものです。手術後数日で視神経は肉眼的に完全にアτροφイーしています。

4. Hypothalamus 性分化に及ぼす胎生時 androgen 投与の影響

尾川昭三・野沢あき子(日大農獣)

胎生時に androgen を投与された雌ラットの性機能をしらべて androgen の視床下部性分化におよぼす影響を検討した。妊娠16日目のラットを開腹し、子宮内胎仔の各々に5, 10, 40 μg の testosterone propionate(T.P.) を Hamilton の微量注射器で直接に注射した。えられた雌ラットについて生後80日より155日まで、膣垢像の変化、排卵の有無、生殖器の雄性化の度合を記録した。卵巣の組織もしらべた。受胎能力は人工授精によつて検査した。なお膣開口部のないものには幼若ラット膣を移植した。

5, 10 μg T.P. 注射群では全例に生殖器雄性化の徴候がなく性周期は正常で、生殖機能に異常は認められなかった。一方、40 μg 注射群の全例には明瞭な生殖器雄性化の徴候が認められた。しかも移植膣からの膣垢像は14例全部が正常周期を示さず、そのうち9例では角化細胞のみが持続して現われた。他の5例には最初不規則な周期を示したが、140日令以降連続角化細胞に移行した。卵巣の検査では12例に黄体が全く認められず、大別して小

型卵胞が少数存在するものと大型卵胞のみが数多く存在するものがあつた。3例のみに古い黄体組織が認められたが、これらは不規則周期の膣垢像から連続角化細胞状態に移行したものにみられた。一方この群18例について交尾反応をしらべた結果(4~5日毎に交尾動作を示すか否か)、ほとんどが連続発情もしくは無発情状態が持続し、6例のみに検査初期の不規則な周期性があつたが140日令以降連続発情もしくは無発情状態に移行した。

以上の知見から雌ラットでは胎生時 androgen 投与により、いわゆる androgen sterility が起こると考えられる。すなわち、視床下部の性分化中枢の androgen に対する感受性は胎生時にも存在することが推測される。

質問 今道友 則(日獣畜大)
妊娠何日の時の胎仔に注射されたものですか。

答 第16日目です。

質問 鈴木 稔(帝国臓器)
分娩が2~3日遅れると申されましたが、注射された胎仔についてでしょうか。

又、その分娩遅延の機構はどの様にお考えでしょうか。

答 尾川昭三(日大)
注射された胎児の分娩は2~3日おくれます。恐らく

Effect of androgen prenatally administered on the reproductive function of the female rats

Injection		No. of female young	No. of rats with vaginal smear of :			No. of rats with ova in oviduct	No. of rats with masculinized genital tract:			No. of rats with C.L. in ovary	No. of females (spayed) showing normal vaginal cycle after implantation of ovary
Dose of T.P. (μg)	Days of pregnancy		Normal cycle from 80, 110, 140 days of age	Irregular from 80, 110, 140 days of age	Persistent cornification from 80, 110, 140 days of age		Closed vagina	S.V. & P.T.	Epididymis & Vas deferens		
5	16	6	6 6 6	0 0 0	0 0 0	6	0	0	0	6	—
10		10	10 10 10	0 0 0	0 0 0	10	0	0	0	10	—
40		14	{ 0 0 0 0 0 0	5 3 0 0 0 0	0 2 5 9 9 9	— —	5 9	5 9	5 9	3 0	5 9
		No. of rats with mating response of :					No. of fertile after artificial insemination				
			Normal cycle from 80, 110, 140 days of age	Irregular from 80, 110, 140 days of age	Persistent copulatory behavior from 80, 110, 140 days of age	Absence from 80, 110, 140 days of age					
5	16	3	3 3 3	0 0 0	0 0 0	0 0 0	3		—		
10		6	6 6 6	0 0 0	0 0 0	0 0 0	6		—		
40		18	{ 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	6 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	0 0 2 0 0 0 7 7 7 3 3 0	0 4 4 2 2 2 0 0 0 0 3 3	— — — —		6 2 7 3		

S.V. : Seminal vesicle. P.T. : Prostate. C.L. : Corpora lutea.

* Collected from an animal which had shown nothing particular in vaginal smear and which had manifested no copulatory behavior in the normal cycle.

— : Not tested.

注射による羊水の漏出による子宮壁に対する機械的刺戟の変化によることが考えられます。すなわち分娩可能な点の子宮内の機械的刺戟をうるまでに若干日時を要する点であります。第2には胎児及び胎盤が注射針挿入による若干の破壊をうけていることが考えられ、これが分娩のおそくなる原因とも推察しております。

質問 牧野恒久(慶大婦)

Testosterone の胎生期動物の hypothalamus への侵襲に対して、mature な動物では steroid hormone feedback の最も強く作用する部位は視床下部の正中隆起とされているが、胎生期動物も同一部位と考えてよいか。性分化と関連して limbic system への作用は無視してよいか。

答

胎生期動物の hypothalamus の steroid hormone による feed-back system があるか否かは全く不明である。いまだそのような文献に接したこともありませんし、胎生時において視床下部自体が成熟時における様な hypothalamus の部分部分に機能的局在が確立しているかいないかについては私自身も全くお答えできる資料を持ち合わせていない。ただ胎生時においては androgen によって hypothalamus の神経細胞自体が雄性のそれと同じものに不可逆的に変化するもの程度に考へており、現段階では limbic system への作用は無視してよいかどうかと云う点にまで考察を及ぼすことはつつしみたい。

5. 子牛の過排卵

大沼秀男(農林省畜産試験場)

J. Hahn, R. H. Foote(コーネル大学)

子牛から多数の受精卵が採取できれば実験に必要な牛卵子を安価に供給できるばかりでなく、それらを recipient に移植することによって世代間隔の短縮や後代検定が可能となり、雌牛のすぐれた遺伝的能力を活用する道が開け、牛の改良が早められる。

これまで子牛の過排卵は多くの人々によって試みられたが、排卵数、採卵数とも少なく、しかも採卵された卵子の受精率が極めて低く成功していない。この実験は信頼できる子牛の過排卵方法を確立するために行なった。

実験には8~17週令の子牛を用いた。

FSH で卵胞を发育させ、LH で排卵誘起した場合は良好な卵胞发育はみられたが排卵数は少なかった。それに反して、PMS で卵胞を发育させ、LH で排卵を誘起した場合は過排卵に成功した。すなわち、卵胞发育数(≥ 1.0 cm)は PMS 1500 iu 群39, PMS 2000 iu 群59, 排卵率は LH 50 mg 群で73~83%と極めて良好であった。

採卵数は排卵数40~50個のとき最もよく、平均10個以上の卵子が採取できた。

子牛は直腸腔法で授精できないため子宮内に精液を注入することは困難である。腔鏡法で子宮頸管内に授精したが全つたく受精卵はえられなかった。そこで鉗子を使い直腸腔法によらないで子宮内に授精する方法を考案して試みたところ、16頭のうち12頭から受精卵が発見された。採卵数に対する受精卵数の割合は液状精液群72%, 凍結精液群33%で($P < .1$)、また、3回授精群が2回授精群よりわずかに受精卵数が多かった。

質問 鈴木秋悦(慶大産婦)

Superovulation による卵の Transport の促進の原因は、FSH 負荷による二次的なホルモン変動に原因があるのか、Superovulation による卵の形態学的な変化によるものか。

答 大沼秀男(農林省畜産試験場)

過排卵された卵子の卵管下降は早期排卵がなかったときは正常に近く、早期排卵があると促進される傾向が認められた。したがって、卵管下降はホルモンによつて影響されるのであろう。

追加質問 鈴木秋悦(慶大産婦)

Superovulation による卵が、immature の状態で出ること、従来、非常に少ないといわれてきているが、受精率が低いことの原因として、一般的には、Superovulation による Transport の促進が、受精の場で互置する卵の時間的な不足が問題となっているものと考えられる。

答 大沼秀男(農林省畜産試験場)

液状精液を子宮内に3回授精したとき卵子受精率は82%で決して低くない。従来低いとされていたのは子宮内に授精しなかったためである。子宮頸管に授精すると生殖器が未熟なため受精に必要な数の精子が卵管上部まで到達できず、加えて精子生存時間も短かく、受精がうまくゆかないのではないかと考えられる。

6. 第25回アメリカ不妊学会に出席して

林基之(東邦大産婦)

特別講演

卵の卵管内停滞時間に関する基礎的研究

信永利馬(中外製薬総合研究所)

卵管内の卵下降に関する研究は古くから行なわれており1928年には CORNER が卵巣の黄体を除去することにより卵の卵管内通過の遅れることを報告している。その後 Estrogen が卵下降を阻害し、Progesterone は卵下降を促進することが一般に認められ家畜の受精促進に

も応用されるに至った。ところが近年ウサギでは Estrogen の小量で卵下降を促進し大量では抑制することが報告され、また妊娠ラットにおいては Estrogen で卵下降を促進する可能性についても報告されるに至った。演者はラットの性周期回数について検討を加えている内に正常 4 日周期においても、3 日周期においても次の発情の起きる前には卵管内の卵は子宮に移行することを認めた。このことからラットの不完全性周期における卵管内の卵下降は次の発情が重要な要因ではないかと考え、次の発情を抑制する方法として排卵直後に卵巣か脳下垂体の摘出を試みた結果、卵管内の卵停滞時間は正常周期の場合よりも約 30 時間以上延長した。しかし卵管内の卵下降の完全阻止にはならなかった。このように下垂体や卵巣の影響なしに起きる卵管内の卵下降を卵管の基本的卵下降機能によると考えるに至った。この基本的な卵下降機能は Estradiol の単一投与により促進されたが Progesterone 自体はこの基本的卵下降機能に直接の影響を示さなかった。しかし Estradiol の卵下降促進作用に対して Progesterone は抑制的に働くことが明らかとなった。なお正常周期を画いているラットや偽妊娠ラットの排卵直後に Estradiol を投与した場合には下垂体を摘出直後に投与した場合よりも卵管内の卵下降促進のためには大量の投与を必要とした。マウスにおいては正常 4 日周期を画いている個体の排卵直後に Estradiol を投与した場合はラットと同様に投与量の増加により卵管内卵下降は促進されるが交配したマウスにおいては Estradiol 投与により下降が促進される卵と、卵数は少ないが卵管内に長く停滞する卵の両者が認められた。Progesterone ではラット同様に直接の影響を認めなかった。マウスにおいては詳細な検討を加えていないので断言はできないが Whitney & Burdick の卵巣摘出マウスに Estrogen 様物質を投与した成績と合せ考えた場合に卵管内の卵下降はマウスにおいても本質的には Estrogen により促進されるものと思われる。

第 53 回 日本不妊学会関東地方部会

日時 昭和44年10月12日(日)午後1時
会場 新潟県医師会館

1. 視床下部線維連絡切断家兎を用いての銅塩排卵の作用部位の検討

種元由美子・広井正彦・鈴木雅州
(新潟大産婦)

銅塩排卵に関する研究は今日まで数多くなされ、その作用機序は中枢神経系に作用して下垂体前葉より LH の

分泌を促進することにあると考えられている。しかし、とくに銅塩の中樞作用については、視床下部破壊や視床下部内移植実験などによる成績が多く、この部位は排卵の中樞であると同時に estrogen の作用部位でもあり、これらの実験成績による判定は慎重でなければならない。近年、ハンガリーの Halász は視床下部の神経線維の連続性を切断する技術を考察し、いろいろの部に応用を試みているが、銅塩排卵との相関の上で検討した報告はない。演者らはこの技術を家兎に用いて検討した。

半径 2 mm のナイフを作製し、視床下部の前方部切断(視床前野と視床下部前野との間の切断)、中央部切断(下垂体基部の直上を通る切断)、後方部切断(乳頭体後方を通る切断)を行ない、10 日以上経過して全身状態が回復してから実験に供した。

このように切断した雌家兎に estradiol benzoate 85 μ g、2 日間の前処置後、4 mg/kg の硫酸銅を静注し、2 日後に開腹により排卵の有無を検討した。

とくに前方部切断家兎は交尾により 83.3%、後方部切断では 75% に排卵を認めるが、中央部切断では 20% と排卵率が著明に低下した。この事実は恐らく銅イオンが、視床下部中央隆起部に作用して排卵を誘発していることを物語るものである。

2. 卵管端吻合成形手術における新しい試み

五十嵐正雄・平野敏夫・茂木広道(群大産婦)

35 歳で初婚で 4 回妊娠(中 2 回分娩)後、虫垂切除術を受けたとき、卵管結紮術を受けたが、その後夫と死別、再婚して妊娠を希望した婦人に対し、ポリエチレン管を用いて両側卵管に端々吻合成形手術を行ない、術後 130 日目に第 2 回開腹手術によりポリエチレン管を抜去し、その直後から妊娠に成功した。

この方法(五十嵐法)は従来発表されている方法の中、Topkins, 坂倉, 林らの方法とは、ポリエチレン管を卵管吻合部にだけ挿入し、子宮内、腔内に出さない点、及びポリエチレン管を糸で卵管に固定する点、ならびに 4 カ月後に再開腹する点で異っており、Moore-White 法とは卵管移植を行なわない点で異なり、Kleegman-Garcia 法とはポリエチレン管を糸で卵管に固定する点が異なっている。

本法の手技は Topkins 坂倉法や林法に比べると極めて容易であり、Kleegman-Garcia 法よりは効果が確実の筈であり、従つて今後、卵管の端々吻合成形手術を行なうとする産婦人科医に是非おすすすめしたい方法である。

3. 極早期妊卵の子宮鏡所見について

毛利 隆 彰(横須賀市)

妊娠極早期の妊卵を子宮内に在る状態で眺める事は非常に困難な事であり、一番楽な方法は Hysteroscope で眺めるのが良いと考へていますが此にも欠点があります、その理由の一つは我々の行なつている通水式 Hysteroscopy では通水に依つて子宮腔が増大される為に妊卵は其表面の絨毛を被つた状態で見える場合と表面絨毛は破れて羊膜を露出する場合とであります。何れの場合も其目的に依つて其観察する所は変つて来ますが極早期妊卵の場合被つたままの状態を見たいわけです。

我々は最終月経第 1 日から起算して 25 日目の妊卵、30 日目の妊卵、35 日目の妊卵の 3 例を御見せする事としました。何れも中絶必要患者でしたが Hysteroscopy 後にとり出した物と比較する為に標本をとつておきました。25 日目の例は一時不明なので 30 日目の物を持参してあります。我々の目的は卵管内を下降する卵又は妊卵を眺め次に子宮腔内に着床した初期の状態を系統的に内視鏡で眺めて行くのが目的であります。詳しい説明よりもその物スバリで眺めて下さい。卵管内を下降する卵は未だ眺めてはませんが今その段階として卵管内視鏡を開発して卵管粘膜のカラー撮影に成功していますから近いうちに成功するでせう。

4. 流産治療に対する考察

桜林 元 夫(横浜市)

流産とは、母体の胎児に対する rejection であり、progesterone はこの拒絶反応を抑制する。

母児間にも組織不適合があり(推定 50%)、抗原抗体反応が強く起きることがある。胎児血の母体への流入があり(55%以上)、抗白血球抗体の存在が認められて居る(村上 10%、志村 59%、1969)。

この抗原抗体反応が胎盤を害し(絨毛間腔の出血血栓、絨毛の線維化変性)又は機能低下を来し、胎児を障害する(拒絶反応)。

胎盤或いは proges はこの拒絶反応を抑制する、すなわち、妊娠 5 カ月に入り proges が産生増加し流産発生は著減する(3 カ月 30%→5 カ月 6%)。

切迫流産の出血開始は一部胎盤よりの出血ですから、出血早期に proges 静注と筋注を併用すれば、流産を頓坐させ拒絶反応を抑止することが出来る(自験例 60 例、成功率 96.7%)。

切迫流産時の出血とは脱落開始の徴候であり、その数日前に拒絶反応が peak になつて居るから、proges 筋

注のみでは手遅れに近い。proges 血中濃度の上昇は緩徐な為である(筋注 24 時間後最高に、prog depot 注後 5 日後に最高となる Plotz 1960) 自験例 76 例、成功率 52.6%。

拒絶反応初動を抑制することが流産治療の理想である。著者は妊娠 6~16 週に proges 20 mg + prog depot 125 mg を 3 週間毎に筋注し流産予防を行なつた。自験例 166 例うち流産既往 44 例 28.2%、成功率 97.0% (161 例)。治療中 19 例 11.4% に spotting を見、筋注追加で治癒(完全予防 85.6%)。

妊娠とは、天然の免疫抑制機能を備えた妊卵の移植であり、母体の拒絶反応と胎盤の抑制機能とのバランスの上に胎児は成長して居る。

従つて、流産治療は子宮収縮の抑制のみでなく、拒絶反応抑制と胎盤機能の回復増強が根本である。その為には、拒絶反応の初動を抑制する様に proges を使用することが肝腎である。胎盤機能低下を来せば 80% 以上流産するし、抗原抗体反応の影響(発育阻害)も軽視出来ない(流産の 70% は胎児側原因、厚生省 1966)。

5. 受精直後卵の動きと胞胚体の伸縮運動(示説)

林 基之・岩城 章・真壁さよ子
(東邦大産婦)

特別講演

性行動 (Sexual Behavior)

広井 正彦(新潟大産婦)

性に関する行動の変化を生物学的に検討した報告は、とくにわが国では極めて少ない。従来より人類が抱いていた性欲は異常なほどつよいにも拘らず科学がこの領域に検討を加えたのは、つい最近のことである。従つて演者は性行動に関して基礎的、臨床的観点より観察した。

雌ラットは発情前期の夜、もつとも性的に亢進する。このラットを去勢すると性行動を示さないが、大量の estrogen か、少量の estrogen に progesterone を投与した時には著明に発情する。一方、精管紮雄ラットと交尾すると偽妊娠を呈するが、正常雄ラットとの交尾では容易に妊娠する。これを雄の mount に対する lordosis の回数および雄の射精回数で検討すれば、lordosis や mount の数および射精回数などで妊娠および偽妊娠発現率が異なる。とくに雌ラットの妊娠、偽妊娠時には、下垂体の FSH、LH は貯えられ、LTH は放出される傾向があることが判明した。

生後まもない時期の androgen の有無は、雌性の性行動にかなりの影響を及ぼす。

中枢神経系の線維連絡の切断および estrogen の中枢内移植後の性行動を観察すると、交尾の中枢が中央隆起周辺部に見出された。

一方、家兎は交尾すると容易に排卵するが排卵後は FSH, LH の変化が著明である。

以上のように動物実験で容易に判定しえないのが、人間の性欲と性感である。思春期少女では比較的少数の人が自慰を行なっている。性交回数は成熟後の年齢の経過につれて減少するが、これに反し、オーガズムは上昇の傾向を示す。人間の性交は性周期とは関係ない。オーガズムと性欲は極めて類似している。

妊娠初期、経口避妊薬服用婦人では性交回数には殆んど変化がない。しかし、婦人科の開腹手術患者は術後かなり頻度に性欲、性感の減退を認める。

以上、性行動をいろいろの角度より検討したが、今後さらに検討を重ねて行きたい。

特別講演

脳の性分化と幼ころ丸内分泌

矢崎 幾蔵(新潟大理学科)

第 54 回 日本不妊学会関東地方部会

日時 昭和44年12月8日(月)15時

場所 横浜市教育会館

1. 横浜市大泌尿器科における最近5年間の男子不妊症の臨床統計

石堂哲郎・西村隆一・長田尚夫・古畑哲彦
公平昭男(横浜市大泌)

昭和40年より昭和44年迄最近5年間に横浜市大泌尿器科外来を訪れた男子不妊患者について臨床的に統計的観察をおこなった。

男子外来患者総数に対する男子不妊患者の占める割合は3.0%で年次増加の傾向を示していた。来院時患者の年齢布は30歳から34歳にかけて最も多い。不妊期間は結婚後3年から4年の間に来院するものが最も多い。不妊と関係あるといわれている既往歴では流行性耳下腺炎が多く次いで肺結核、淋疾の順であった。精子数では無精子症と高度の乏精子症を加えると58.3%と過半数以上を占めていた。睾丸生検による組織像を精細胞欠如、造精機能低下、正常の3者に分けると造精機能低下が58.1%と最も多い。治療はホルモン療法、非ホルモン剤及び両者の混合療法に大別して有効率をみたが特に有意の差はみられなかった。

2. 睾丸 Steroide 生合成に関する研究

第 1 報 Androgen の微量蛍光測定に関する検討

穂坂正彦・西村隆一・長田尚夫(横浜市大泌)
牧野拓雄・神戸川明(帝国臓器薬理研)

我々は Testosterone, Δ^4 -androstenedione, Dehydroepiandrosterone の微量蛍光測定について検討した。

Testosterone は70% $H_2SO_4 \cdot EtOH$ 1 ml を加え 60°C 15分間加温した後冷却し、更に 2 ml のエタノールを加えて緑色蛍光(励起波長 470 mps, 蛍光波長 5260 mps) を測定する方法により、従来の緑色蛍光法と比較し感度良く測定出来、最少検出量は 15 ng であった。

Δ^4 -androstenedione, Dehydroepiandrosterone は $NaBH_4$ にて Δ^4 -androstenediol 及び Δ^5 -androstenediol に還元し、70% $H_2SO_4 \cdot EtOH$ 3 ml を加え、60°C 15分加温後冷却して緑色蛍光(励起波長 460 mps, 蛍光波長 510 mps) を測定した結果、 Δ^4 -androstenediol 5 ng, Δ^5 -androstenediol 5 ng まで測定が可能であることを確認した。この測定感度は Δ^4 -androstenedione, Dehydroepiandrosterone の緑色蛍光測定値の100倍であった。

更に我々は、今後同法に従い生体への応用を検討する予定である。

3. 婦人科で見出された男性不妊の追求

関本英也・宮原敬明・平岡晃正
(横浜赤十字病院産婦)
井上卓治(同院泌尿器科)

昭和42年初めから44年11月末迄の婦人科外来患者11,768人中; 不妊を訴えたものは2%(246人)であった。246例中、男性不妊を指摘されたものは6%(15例)で、婦人科における男性不妊のスクリーニングとして Sims-Huhner test を用いた。不妊原因の中で Sims-Huhner test の結果が不良な例数は246例中11%(27例)であった。Sims-Huhner test 不良27例中で精液因子は55.5%(15例)であった。そのうち無精子症は6例、乏精子症は9例であった。そのうち4例に睾丸生検をした。精細管のほとんどは精細胞を欠き、精細胞があるものでも正常の spermatogenesis を示さない。間質は多くは Leydig 細胞の増殖を示した。又乏精子数の一例が妊娠した。

質問と追加 五十嵐正雄(群大産婦)

男性不妊の screening test として Hühner test がよいという御見解に賛成で、私共の方法と成績は去年の不妊学会総会で発表しました。次の3点をおたずねします。

1) Hühner test の結果を良, 不良と判定しておりましたが, その判定規準はどうしておられますか。

2) coitus から test までの時間はどのように規定されましたか。

3) Hühner 不良例を頸管粘液因子と精液異常とに分類された規準は何か。

尚私共の規準は coitus 後24時間以内に実施し, 顕微鏡400倍視野で, 5視野の精子数を教え平均して, 全精子数が1視野に10以上, 運動精子数5以上を正常と考える。以上の診断規準は200例以上について Hühner 所見と精液所見とを比較した結果確立したものである。

答

1) Sims-Huhner test 不良の基準は postcoitus 8時間, c.m 中に弱拡大で50%以上の運動性ある精子, 多数あるかどうかとしております。

2) 組織像で Sertolicell only tubules を示す症例での sex chromosome は正常でした。

4. 最近の教室における排卵誘発成績

植村・鈴木・緒方・秋山・鴻崎
(横浜市大産婦)

排卵誘発法として従来, Kaufmann 療法などの性ステロイドホルモンによる方法や PMS-HCG による Gonadotropin 療法などが行なわれてきたが, 最近, F 6066, Clomiphene, HMG 等の登場により, 排卵障害の治療が画期的な進歩をみせている。そこで, 最近の我々の教室における排卵誘発成績を報告すると共に各療法の検討を行なつてみた。

療法	例数	排卵例	妊娠例	排卵率
Kaufmann	17	5	0	29.4%
PMS-HCG	16	5	1	31.2
Metharmon F	5	2	1	40.0
Premarin	3	1	0	33.3
F 6066	16	1	0	6.2
Clomiphene	26	13	8	50.0
HMG-HCG	3	2	1	66.7
その他	6	1	0	16.7
	92	30	11	

[考案]

1) metharmon F は黄体機能不全による不妊症例に使用し, その成績はかなり良く, 妊娠率も高いものがある。軽症の排卵障害である散発性無排卵周期症などに使用している。

2) F 6066は 600 mg 5日間の投与を行なっているが, 他の報告にもある様に 300~400 mg の長期投与や反復

投与等の必要性を検討すべきである。

3) clomiphene はかなりの成功率, 妊娠率がある。しかし第Ⅱ度無月経には無効であつた。

4) HMG-HCG 第Ⅱ度無月経にのみ使用し, かなり有効であつたが, 多胎妊娠, 卵巣肥大等の副作用を十分考慮する必要がある。

質問と追加 五十嵐 正雄(群大産婦人科)

1) 3胎妊娠例の妊娠分娩経過をお教え下さい。

2) HMG 療法で3胎妊娠が起つた例で, 頸管粘液量が 1.0 ml をこえてから HCG に切換えておられますが, 之は HMG を中止して HCG に切換える時期が遅れたために HMG の過剰投与により多発排卵が起つたものと考えられます。HMG から HCG に切換えるのはやはり 400 mm³ すなわち 0.4 ml に頸管粘液量が増加した時期にすべきであると考えます。私共は多数例に HPG, HMG を投与していますが, 多胎妊娠は未だ1例もありません。

答

秋山 治也(横浜市大産婦)

HMG-HCG 療法に於ける三胎の経過

- 1) 男性1人, 女性2人共に未熟児(9カ月未の早産)
- 2) 血液型 A, B, AB 型
- 3) ウログラヒンによる胎盤血管造影で血管の吻合は見られなかつたので三卵性三胎と判断した。
- 4) なお, 3児共, 現在無事に生育している。

5. 流早産における血中 HCG について

伊藤 俊一(横浜市大産婦)

Hemagglutination Inhibition Reaction (HAIR) はその簡便性及び迅速性の点で現在最も勝れた妊婦診断法であると言われるが, その対象となる妊娠尿は生体内 in situ の HCG 量を表現しているとは言い難い。そこで, HAIR を比較的簡単な抽出法を介して血中 HCG 測定に応用することの意義と必要性が生ずる。吾々は現在 Aceton 沈澱法を改良して, 血中 HCG の抽出に成功し HAIR による血中 HCG の測定をルーチン化している。

HCG 量を尿中及び血中で比較してみると, 血中では比較的安定した分泌量を示すのに反して, 尿中値は水分摂取や尿比重, 腎機能等に影響され易く, 両者の値の差は異常妊娠において著明であり, 又外妊, 奇胎例では全身症状に左右され易い。

一方, 切迫流産例をみると予後良好例と不良例では明らかに血中値の差を認め, 又血中と比較して尿中での濃縮した値が認められる。そのため尿中値のみから症例の予後を判定することは誤診を犯しやすいと言える。更に

外妊、奇胎例について尿中及び血中の HCG を比較検討することにより、血中 HCG はより生体内 in situ の値を示していることが理解される。HAIR による血中 HCG の測定により、生活絨毛の存在が判定され、更には妊卵の運命が推定されうことは、臨床上極めて有益なことである。

質問 五十嵐 正雄(群馬産婦)

1) 子宮内胎児死亡の時の血中 HCG の消長についてしらべておられたらお教え下さい。

2) 流早産の原因は多元的で単一ではないと考えられます。例えば胎児が死亡しても胎盤機能はしばらく正常である場合もありうるし、逆に先ず胎盤の機能が低下し、それについて胎児が死亡する場合もありうるわけです。そういう場合に血中 HCG がどのように変化するかについて今後御検討いただきたいと思ひます。

答 伊 藤

胎児死亡例(稽留流産例)における血中 HCG 値から直ちにこれを診断することは極めて困難であり、むしろ臨床症状の方が、より有効な診断の根拠となることが多い。

しかも、これらの血中 HCG 値と児の予後、損傷度娩出胎盤の病理所見とを比較してみると、3者の成績が一致する場合は少ないと言える。

しかし、急激に血中値が下降して児の予後を診断し病理的検索でも胎盤の機能障害を認めた3例を経験している。

このことから胎盤の機能不全の成立機序には、急性器質的障害と慢性機能性障害の2様式があるのではないかと考えられる。

以上を考慮して、血中 HCG の測定は、ある程度胎盤機能検査法としての利用価値をもつと言える。

答 岩崎 寛和(横浜市大産婦)

流早産の病態は複雑であるが、胎児-胎盤(絨毛)系についてみると、胎児側に障害が原発する場合と逆に胎盤(絨毛)側に異常が先行して発生する場合とに大別される。前者では妊娠時期によつて異なるが絨毛の HCG 産生能は1~数週間持続するに反して後者では胎児生存中から著しい低下を来するのが常である。

胎児胎盤系の絨毛検査法には Estriol を始めとして各種あり、総合的に判断することが望ましいが、HCG 産生量の測定のみでも、このように流早産の病態を推定する上に大きな意義があり、しかもその場合尿中よりも血中 HCG 値の方がより in situ の状態を知りえて価値が大きいと考える。

6. 不妊動物における排卵について

川上正澄・瀬戸勝男・寺沢 肇
真中幹彦(横浜市大生理)

胎生時から生直後における androgen が、成熟後の性分化に重要な役割を演じ、雌雄の gonadotrophin 分泌型に決定的な影響を与えるとの報告は、近年多くみるところである。

本実験は、生後5日の雌ラッテに testosterone (TP) 100 μ g を投与して出来た不妊動物(連続発情ラッテ)が、いかなる条件下に於いても不妊であるか、あるいは条件によつては排卵しうるか、排卵が起る場合正常動物とどの様に差があるかという点について追求した。その結果、①androgen 処置により成熟後連続発情を示す動物は、progesterone 投与のみで排卵を起すことができない。これは、成熟後連続光照明下に連続発情となつた動物と対照的で、後者は progesterone のみで排卵する。②交尾をさせた場合、androgen 処置動物は、TP 10 μ g 程度の低濃度では交尾も排卵もするが、それ以上の高濃度になると交尾、排卵ともみられず不妊である。これはまた光照明によるものと対照的である。③電気刺激はいずれの動物に於いても正常動物に比較すると排卵誘起に対して閾値が高く、困難である。④しかるに、電気化学刺激(ステンレス・スチール製の電極を用いて、陽極の直流電流を通電し、電極先端より放出された鉄イオンを刺激に用いる)を施すと androgen 処置動物の排卵は、容易に誘起出来る。⑤これらの動物の排卵時における脳内の活動は、正常動物のそれと強んど変りなく、gonadotrophin 放出に対応して、内側視索前野から視床下部弓状核、正中隆起部にわたる最終共通路の興奮がみとめられる。⑥これは、更に Halasy らの考案による特殊なナイフを用いて視床下部底部を上位脳から切断した後、内例視索前野を刺激した場合、gonadotrophin 分泌がないのみならず、視床下部弓状核、正中隆起部に興奮上昇も認められないことから確められた。

7. 人卵胞液のリブローズペプチドについて

林 晴 男(東邦大産婦)

1962年に当大学生化学教室において天野等が、受精鶏卵中より、リブローズ及びリン酸を含むペプチド性の新物質を発見した。

このものはリブローズペプチド部分と燐酸ペプチド部分より成り、現在までに我々が検索を加えた結果によれば、リブローズペプチド部分は人卵胞液、人精液、魚卵等の発生組織に特異的に存在するものであるらしく、発生代謝過程に密接な関係のあるものと考えられる。

今回、当教室で20~35歳の患者の開腹手術時集めた人卵胞液からのリブ्रोースペプチドの分離について報告いたします。

質問 岩 崎(横浜市大)

精細な御研究に敬意を表します。リブ्रोースペプチドの予想される生理機能とペプチドのアミノ酸構成の検索法について御教示下さい。

答 林 晴 男(東邦大産婦)

リブ्रोースペプチドの生理機構及び、生化学的機構は現在不明ですが、人卵胞液、鶏卵のみではなく、人精液、魚類等の卵にも存在することが認められるので、おそらく生殖細胞に普遍的に存在するものと推定され、発生過程の何れかに必要な成分であろうと考えている。

天 野 久 夫(東邦大学医学部生化学教室)

リブ्रोースペプチドのアミノ酸構成の検索は6N塩酸105°C 24時間封管中で加水分解後、日立アミノ酸分析計により検索した。

8. 卵管内視鏡および卵管内写真撮影について

毛利隆彰

現在卵管内を眺め且撮影可能な内視鏡はない我々は最近他の目的に適ふ内視鏡を作り其可能性を検討し可能である事を知った。目的は卵管内を下降して来る卵の捕捉が主で其他卵管粘膜の変化、卵管の運動或は卵管内の状況の観察等である。

文献上では京大木村外科の毛利恒川等の脊髓鏡がある。

構造は1本7 μ のglusfibre 約8000本の集束が他の内視鏡の根幹で他に1本の細い液体及び気体の挿入管が加わり、先端に接物レンズ、反射側に接眼レンズがあり此等の表面が外装されている。全長58cm、径2.4mm先頭は2.6mm固定焦点前視型内視鏡で視野60度、レンズの焦点距離1.0mm、焦点深度3.0mmで倍率は10倍あり彎曲自在である。光は後方から送られ、光度は町田式R-150送光器を使用しEctachrome EF (Tungsten calor ASA 125) を使ひ $\frac{1}{4}$ の露出で撮影可能である。

挿入法は4法あり何れも局麻(浸潤麻酔)で行なう第1法、長さ25cm径3mmで先端 $\frac{1}{3}$ が10~15度に曲つた金属外套管内にマンドリンをつめた儘手探りで卵管子宮口内に入れマンドリンを抜去後内視鏡を入れる方法。

第2法 Hysteroscopy で卵管子宮口を眺め後 Hysteroscope を抜去後其位置を暗記し手探りで内視鏡を入れる方法。

第3法 Hysteroscopy で卵管子宮口を眺め、同器附属の鉗子挿入口から内視鏡を入れる方法。

第4法長さ25cm径5mmの送水式外套管の挿入管

から卵管内視鏡を入れ送水したり、内視鏡自身の照明に依つて卵管子宮口を見出し、その中に卵管内視鏡を挿入する方法。

適応症は不妊を訴へ卵管の通過性を検査する前に行なうのが良い。其他では卵管の異常を認めた場合等に行なうのが適当である。

結論として言へる事は、卵管内を眺め且撮影可能な内視鏡を製作した点と将来此によつて卵の捕捉に成功した場合に従来の萩野説等排卵の時期が確立されるわけである。

質問 浅 岡 健(川崎市立病院)

1. 技術上の問題として子宮或は卵管を損傷する危険は何か。

2. 検査後に Adnexitis 等の炎症を起すことがないか。

3. 不妊症以外の症例(例えば外妊卵管癒着 etc)に用いたことがあるか。

質問 毛利隆彰

1) 非常に軟かく彎曲自在であるので此による障害はなかつた。

2) 消毒は Form aldehyd gas を使用しているので操作は清潔に行なつてゐるから伝染を起した例はない。

3) Hysteroscope で外妊の診断を予報したことがあるのでその他のことにも応用する予定です。

9. クロミフェン投与時のラット辜丸の態度について —第2報—

○今津 暉・百瀬剛一・片山 喬(千大泌)

Clomiphene citrate 大量投与時の Rat 辜丸、副性器及び下垂体重量の変化について第14回日本不妊学会総会に於て発表した。今回はこれに若干の組織学的検討を行なつたので報告する。

無処置 Rat に Clomiphene を 1000 γ /day 投与するとその辜丸重量は多少の増加、下垂体重量は著明な増加、副性器重量は著明な減少を示し、その組織像も著明な萎縮像を示した。辜丸間質の 3β -ol-DHG 活性は亢進を示した。辜丸上皮は組織学的に特に変化を受けず、精細管径は増大傾向を示した。このことは、Clomiphene 処置 Rat の体内で Androgen 欠乏状態と同じ状態が惹起されていると想像されこれは下垂体レベルでのゴナドトロピンの欠乏でも、辜丸レベルでの Androgen の欠乏でもないと思われ、Clomiphene 大量投与は末梢に於ける Androgen-Receptor を block する様に作用し、辜丸に対しては、 3β -on-DHG 活性の亢進から見られる通り、辜丸内は高 Androgen 環境におかれてゐること。

及び Hellen らの人間での実験で示される通り Clomiphene は直接 Germinal Epithel に刺激的に作用するということから、本実験では Androgen-Antagonist としての作用が卵巣では認められなかったものと考えられる。

10. ハムスターの分化卵子における Phosphatases の組織化学的態度

石 田 一 夫(新潟大・農)

ハムスターの分割卵は 8 細胞期において細胞の分化が行なわれて 4 個の Inner Cells (IC) と 4 個の Trophoblasts (TB) を形成し、Morula も 8 個の IC と同数の TB とに分化していることが確認されている。

今回はこれらの分化卵子の Acid Phosphatase, Alkaline Phosphatase, Glucose-6-Phosphatase, 5'-Nucleotidase, Adenosine Triphosphatase について観察したのでその成績を報告する。

1. Acid Phosphatase. 分化卵子に金属塩法を応用すると、硫化鉛の顆粒が IC に均質にあらわれ、その反応はきわめて強い。これに対して、TB では細胞質に粗大顆粒が少数出現するにすぎない。Azo 色素法を用いたものにおいても金属塩法とほぼ類似の像をあらわすが、金属塩法にくらべると TB に対する反応がやや強い。いずれにせよ IC と TB との間には明らかに反応のちがいが認められた。

2. Alkaline Phosphatase. 金属塩法で染色すると、細胞質にこまかい硫化コバルトの顆粒が出現すると同時に細胞膜にも反応があらわれる。これらの反応は比較的弱く、また、IC と TB との間に活性のちがいは認められなかった。Azo 色素法では発色がきわめて弱く、所見を得ることは不可能であった。

3. Glucose-6-Phosphatase と 5'-Nucleotidase. 両者とも硫化鉛の微細顆粒がわずかに細胞質に認められ、さらに、細胞膜にも反応があらわれたが、 β -Glycerophosphate を基質とする対照標本にも同様の所見がみられた。従って、分化卵子においては、両酵素の存在を確認することはできなかつた。

4. Adenosine Triphosphatase. 細胞膜に強度に細胞質に微細顆粒として軽度に硫化鉛の沈澱がみられたが、IC と TB との間に反応のちがいをみることはできなかつた。

11. NIH-human sterilization conference に出席して

林 基 之(東邦大産婦人科)

第 55 回 日本不妊学会関東地方部会

日時 昭和45年2月19日(木)午後2時

場所 森永本社ビル5階会議室

1. 頸管縫縮術後患者の感想について

塚本忠義・伊東宏樹・亀井啓一郎

(日赤中央病院産婦人科)

習慣性流早産に対する治療の一つとして頸管縫縮術を実施して居るが、その術後正常分娩を遂げた妊婦の感想に就いては、余り発表されて居ない。昭和44年7月以降日赤中央病院産婦人科で該手術を受けた妊婦につき、術後間もなく、或いは満期分娩後にその手術に就いての感想を求め、之れについて種々考察を行なつた。手術が成功して満期分娩をとげた妊婦は、次回妊娠時にも手術をうけると述べ、たとえ失敗に終るようなことがあつてもかまわぬとして、手術に対して何等恐怖感を抱かず、児を熱望するのあまり再手術を希望するという積極性に富んで居るに反し、初めて本術を受け、未だ成功するか否かわからず、なお妊娠継続中の妊婦は消極的であり、殊に手術が不成功で流早産に終つた場合には、手術そのものに対する恐怖感を抱き、次回手術を拒絶する傾向が強い。この相違は一に満期分娩をとげることが出来たか否やにかかつて居るものと考えられる。

2. 習慣性流早産におけるトキソプラズマ症の臨床的意義に関する研究

竹 松 直 彦(東大分院産婦)

習慣性流早産は児を切望するものにとつては、不妊症と並んで重要な疾患である。原因として今迄幾多の因子が考えられてきているが、實際的に個々の症例について諸検査を行い、鑑別を厳密に行なうと、その真の原因はほとんどが不明なものとなると云つてよい。特に1957年以降、頸管無力症の概念の出現とそれに関連しての手術療法の開拓によつて、妊娠中期以降の流早産群の予後は格段と良好なものとなつている。人においてトキソプラズマ感染が流産の原因としてどのような意義を有するかについては限られた2, 3の病型以外にはその詳細は解明されていないが、今迄かなりの症例報告は行なわれて来た。習慣性流早産の原因としてトキソプラズマ症が實際的に因果関係があるかどうか、治療は実際に必要かどうか解明すべく、昭和39年より昭和44年当科外来を訪ずれた習慣性流早産337例につきトキソプラズマの血清診断法として赤血球凝集法を用いて抗体価を決定し、既往妊娠歴の分析及び以後の妊娠経過の追跡を行なつた。

抗体陽性の限界は512倍もしくはそれ以上の力価を示すものをもつてした。

習慣性流産全例337例についての抗体陽性率は18.1%であり対象の一般外来患者(非習慣性流産)117例は16.5%となり有意の差はなく臨床病型に分類した場合でも差はみられなかったが流産回数増加と共に陽性率は著明な増加を示した。しかし妊娠経過追跡では妊娠維持率には差はみられなかった。頸管縫縮術及び子宮形成術はその成功率は抗体陽性率には左右されなかった。又胎児及び新生児期死亡率も抗体価別にみても関係はみられなかった。新生児重症黄疸の発生も抗体価別に分析しても関係がなかった。

この様な成績よりトキソプラズマ症は習慣性流産の原因としての意義は少ないと思われる。

質問 桜林元夫(神奈川県)

1) 抗体価が上昇すればトキソプラズマ症の影響は軽減されるのではないのでしょうか。

答 竹松直彦(東大分院産婦)

しかし現在では Toxoplasma 慢性感染も報告があり、特に妊娠等の個体の抵抗性の減度に及んでチストの破壊より transplacental に胎児移行も証明されている現在では免疫による次回妊娠への無影響は否定されています。

質問 丸山忠夫(新宿赤十字産院)

初妊の場合に於いてトキソプラズマ症陽性と出た場合に妊娠を継続させるべきか否かの点について

答 竹松直彦(東大分院産婦)

この場合私共は高力価を示した妊婦が Toxoplasma 症の児を分娩した症例は1例もありません。

Sulfa 剤と Pyrimethamine の併用が行なわれているが催奇形作用の強い Mittel なので問題があります。現時点では抗体陽性だけではそのまま妊娠を継続させてもよいと思いますが、明らかに Toxoplasma 症の臨床症状を示している場合には継続させるべきではないのは云うまでもありません。

追加 宮川純(東大分院産婦)

私共の経験では1024~以上の抗体価を有する症例につきましても、follow up の体系では、今迄先天性 Toxoplasmosis 又は、その為に流産したとも考えられる例は全く経験しておりません。

質問 元山清子(女子医大第二産)

1) 赤血球凝集反応は医科研法でしょうか。

2) 512倍以上に Grenz をおく理由は。

3) 実際 cyste を証明した例はあつたでしょうか。

答 竹松直彦(東大分院産婦)

1) そうです。

2) ①高力価だけを取り出すと例数がまったく少なくなつてしまい、統計的に処理出来ない。

② 眼科領域で Chorioretinitis の原因として Toxoplasma は大いに関係あるが512倍以上で増加しているため。

3) ありません。

3. 交通事故と流産、母児間免疫反応の関与

桜林元夫・杉山浩一・杉山哲次郎(横浜市)

交通事故で、脳挫傷、脳震蕩、逆行性健忘症になる場合もある(脳外傷第3度或いは第2度)が、事故時の神経ショックが短時間で回復して患者がケロリとして居る場合もある。その患者が数時間後(或いは数日後)、頭痛、意識喪失、瞳孔左右不同となり、頭蓋内血腫が生じることがある(2~6時間以内に開頭術を行なわないと救命不能になる)。

同じ様に、交通事故時の子宮損傷は、受傷後次第に悪化し、拒絶反応(流早死産)が激化して来る。自験例では、受傷後30時間に子宮出血と下腹痛とが現れた(全身打撲脳震蕩、妊娠2カ月切迫流産)。

これを、dexamethasone 1日20mg 静注、proges 及び depot 290mg 筋注とで5日間で完全に治癒させることが出来た(流産頓坐)。患者は7日目に内髌骨折整復術を行ない、9日目に人工妊娠中絶を行ない、24日目に全治退院した(脳波も正常)。

この様に、頭部外傷に治療の効果と予防的効果を示す dexamethasone の静注と、proges 及び depot 筋注は、子宮損傷の治療と流産の予防にも速効と著効とを示した。これは、免疫抑制作用のある steroid と progesterone とが、妊娠中の母児間免疫反応の均衡の破綻(すなわち流産)を防止することが出来る、と云うことの証左であると思う。副作用は観察されなかった。

4. 不妊患者への Prostaglandin E. 投与の試み

沢崎千秋・高木繁夫・柳沢洋二
坂田寿衛・竹内一成(日大産婦)

PGE₁ は人精液中に大量に存在している。それを不妊患者に利用する我々の試みは次の様な考え方にたつている。その第一は PGE₁ が子宮内に進入しそれによつて子宮筋のリズミカルな収縮ないし弛緩運動を活発にし精液の子宮内進入を助けること。その第二は精子自体の受精能力を増加すること。その第三はその両者が併存していることの3つの機序である。すなわち第1は女性側、第2は男性側第3は両性が関与している。

そこでまず我々は不妊夫の精液検査を行ないそれに受

精点数をつけ低いものに対して PGE₁ の 1 回注射による数時間後の一過性の受精点数改善をねらった。その結果精液数 2000 万以下の乏精子症においては無効例が多く、精子数 2000 万～4000 万台の精子減少症においては 7 症例中有効 3 例、軽度有効 4 例と期待どおりの効果が得られた。また精子数は 5000 万以上有りながら受精点数が低い受精点能低下症 2 例に対しても有効であった。以上の様な結果にもとずいて有効例において配偶者の排卵日に PGE₁ を ① AIH による方法、② 腔内精液注入による方法、③ 性交による方法のいずれかによつて注入し受精を期待した。その結果 AIH によるものは 5 例中 1 例、腔内精液注入法によるものは 1 例中 1 例妊娠し、性交によるものは 2 例あるが結果は判明していない。また上記方法と同時に女性自身の妊孕能力も増加させる意味で女性に同時に PGE₁ を 1 回注射したものが一例ありその結果は目下観察中である。

質問 伊藤晴夫(千大泌)

PGE₁ one shot 筋注法により受精点数が上がる由だが、それは主にどの factor によるか。

答

受精点数の改善の内我々の臨床実験では特にその持続性の指標となる村上指数、運動性の指標となる柳沢指数が増加して受精点数の改善が行われていると思われる。

5. ラットにおける Anti-estrogen の中枢作用

第一報 Epithioandrostanol について

真中幹彦・伊吹友子・川上正澄
(横浜市大生理)

Wistar 系の雌ラットに直径 20 μ 程度の電極を慢性的に植え込み、脳内の多ニューロン発射活動を記録することによつて、anti-estrogen (epithioandrostanol) の中枢局所に対する作用を調べた。

その結果、① 視床下部底部の多ニューロン発射活動には日内変動の他に、性周期に伴う変動が認められるが、② これは去勢によつて消失し、日内変動のみになる。③ 去勢動物に estrogen 5 μ g 2 回と、progesterone 1 mg を投与して発情状態を誘起すると、性周期に見られたと同様の変化が認められる。④ estrogen 50 μ g の単独投与も③とほぼ同様の変化をもたらすが、⑤ progesterone 2.5～5.0 mg の単独投与は視床下部底部や、内側視索前野の活動を低下させる。以上に対し、⑥ epithioandrostanol の投与は progesterone の単独投与時と同様に視床下部底部や内側索前野の活動を低下させるもその作用は数時間に限定される。

従つて、epithioandrostanol は、すでに川上らの報

告した通り、progesterone に類似した作用機序をもつて排卵に必要なゴナドトロピンの分泌を抑制するものと考えられるが、その作用時間は短いから、排卵阻止剤としての効果は、末梢性の方が強く、長時間にわたるものと考えられる。

epithioandrostanol は塩野義製薬中央研究所の提供による。

6. 家兎胚の体外培養による 2,3 の知見について

平川 舜・岩城 章(東邦大産婦)

先に報告した家兎胚の体外培養による器官形成とくに心臓原基の発生過程の観察にひき続く実験として、細胞レベルにおける拍動機能の存在、および、誘導現象を確認した。

哺乳類における心臓細胞の細胞レベルでの拍動機能の存在は、実験的に、Harray 等によるラット、Andrus 等によるハムスターの仔の心臓を材料とし、トリプシン処理後、単層培養により、細胞単位での律動的な拍動とコロニー形成現象が観察されている。我々の実験では胚から誘導されたレベルで、細胞単位での拍動現象を観察したが、未だこの段階における報告例はない。別の実験系として、トロホプラスト領域細胞群のトリプシン処理による細胞培養中、拍動コロニーが誘導された。

この事実は、細胞レベルでの誘導現象を説明するものとして興味深い。すなわち胚葉盤の層部よりトロホプラスト細胞領域に向い遊走した splanchnic mesoderm (extra-embryonic mesoderm) と内胚葉細胞間に、細胞レベルでの誘導的相互作用が働き、その結果、いわゆる予定心臓細胞が誘導され、拍動が開始する canalization が理論的に推定され、従つて、哺乳類の心臓血管系の誘導においても、この両胚葉の関与していることが示唆された。

特別講演

アフリカ産婦人科臨床視察談

丸山 正(岩槻市)

第 56 回 日本不妊学会関東地方部会

日時 昭和45年8月1日(土)午後2時

場所 東京ステーションホテル2階

Pelviscopy

Prof. Semm
(München Univ, IIte Frauenklinik)

通常行なわれている腹腔鏡とは異なり、骨盤腔内諸臓器を視診することに目的があるから、Pelviscopy とは

Culdoscopy 抱合しているが、本日は腹壁から内視鏡を骨盤腔内に入れて観察する方法ならびに注意すべき点について述べ、更に本法により施行され得る手術たとえば癒着剝離、卵巣皮質組織診、卵管焼灼法等についても述べる。

1) 術前準備：術前少なくとも一食は絶食とし、胃腸管を空にし、浣腸を十分にし、膀胱も空にする。場合によっては、胃洗滌もする。腹壁消毒は開腹と変らない。

2) 姿勢：仰臥位でよく、下肢は伸展し、特別、骨盤高位にする必要はない。

3) 麻酔：気管内麻酔が最適である。笑気フローセン酸素吸入麻酔でもよい。サドル、ブロックもよい。バルビタール、ケタラル等静脈麻酔もなされている。

4) 腹腔内 CO₂ 注入法：臍部を引上げ臍部に長針を刺入、Semm 式圧調節 CO₂ 注入器を使用するとよい。胃腸管を穿刺すると、ガスや内容液がでてくる。皮下脂肪層や筋層に針が止まっている時には、何も吸引されない。腹腔内に入れれば腹水がだされるか 20 ml 生理食塩水を注入すると、再び液の一部が吸引されてくる。3,000～5,000 ml の CO₂ を入れる。

5) 内視鏡用套管針は臍直下 1～2 ㎝の所がよいが、もしガスが十分入っていないが強く套管針を刺入すると、大動脈や外腸骨動脈を傷つけることがあるから注意を要する。胃腸管も穿孔しないことである。

6) 内視鏡は直径 5 mm の Fibroscope を使用し、子宮腔部を真空円筒で固定後、これに接続した柄を動かすとよく見える。

7) 小手術を行なう場合には、子宮に近い臍下 10～12 ㎝の部に手術器具用套管針を穿刺し、鉗子、反鉗、生検用切除器、卵管または卵巣把持器を挿入し、内視鏡で観察しつつ、小手術ができる。また卵管電気焼灼器で卵管間質部から峡部を焼灼する。

単純観察では術後 2～3 時間で帰宅できるが、手術を施行した時は一夜は在院せしめ、翌日異常のない時に帰宅せしめる。

第 57 回 日本不妊学会関東地方分会

日時 昭和45年12月10日(木)午後2時30分

場所 東京医科大学同窓会館ホール4階

1. 不妊患者・妊娠成功例の検討

藤原幸郎・小坂順治・山本孝也

劉松森(東京医大産婦)

われわれは、昭和44年1月～45年9月30日迄当院の不妊外来を訪れた不妊患者 336 例中、妊娠した 79 例に就

き、BBT 並びに各月経期の治療を中心に、特にクロミフェンに就き集計を試みた。

不妊患者の妊娠成功例の年齢分布は、原発不妊では 25～29 歳が 74% に達しているのに比し、続発不妊では 28 歳に僅かなピークを認める他は各年代でのばらつきが著しい。妊娠例の不妊期間は、原発不妊で二年のものが圧倒的に多く、38.6% を占めている。続発不妊では、不妊期間 3～4 年を経て外来を訪れる事例が多い。妊娠例の初診と最終月経との期間は、同月に妊娠したものが 5 例、6 カ月内が 54 例、1 年内が 65 例という様に 83% が 1 年内に妊娠しており、不妊期間が短期である程、治療効果が高い事を示している。次に、HSG 通気、通水のみにより妊娠したと思われる 20 例に就き、最終月経との関連をみた所、全例 9 カ月内に妊娠しており、HSG 等は少なからず、妊娠に好影響を与えている。

松本氏の分類に従つて、妊娠例の BBT をみると、I 型、II 型が圧倒的で計 47 例、III IV 型は各々 1 例、VI 型は 16 例に及んだ。黄体機能不全、機能性不妊症と総称されるにふさわしい 27 症例に就き、ホルモン治療を施行し、3 週期に亘つて観察した所、投与中の妊娠は 14 例、前周期の投与に依るものは 12 例で、計 34% に妊娠をみた。各薬剤別にみると、Gestagen で 2 例、結合型 Estrogen で 2 例、PMS で 6 例、HCG で 5 例、その他、混合併用法で 6 例であつた。最後に、クロミフェンを排卵障害が不妊の原因とされた 45 例に投与し集計した。その排卵率は、無排卵性周期症で 86%、第 I 度無月経で 75%、第 II 度無月経は全例排卵がみられなかつた。その中、無排卵性周期症 6 例と第 I 度無月経 5 例に妊娠をみた。なお、BBT 上昇迄の平均日数は 13.6 日で、高温持続期間は平均 16.3 日である。また、クロミフェン投与の次周期には排卵がみられなかつた。全不妊患者の 23.6% に当る成功例の妊娠経過は、正常分娩 35 例、流産 8 例、通院中 22 例、転院 14 例である。

2. 当不妊外来における妊娠分娩例の検討

鈴木武徳・田口 武・奥田幸子・丸山忠夫

林 輝男・田畑幹義・呉 盛豊・宝積克彦

(新宿日赤産院)

不妊症治療は、最近新しい製品の開発により著しい発展をとげたが、治療の目的は、単に排卵の誘発のみでなく、妊娠の成立、持続満期分娩により正常な児を得ることである。今回われわれは当院不妊外来に於て、妊娠に成功した 42 例中、Rubin Test 及び HSG 等、機械的操作にて妊娠分娩した 18 例について、この様な機械的操作が分娩過程及び新生児に及ぼす影響がないかどうか

について調査した。妊娠週数は平均41.1週であり、当院平均と大差は見られない。次に生下時体重は平均3,147gで、当院平均と大差は見られない。アプガールスコアは平均9.83点で、当院正常分娩アプガールスコアは平均9.83点で、当院正常分娩アプガール平均値と大差は見られない。出血量は平均135.6mlで、当院平均値169.4mlと比較してやや少量であった。胎盤重量は平均567.8gで当院平均550gと大差は見られない。血清ビリルビン値は平均9.67mg/dlで当院平均よりやや高い。脳波は異常所見なし、心電図も同様異常なしであった。以上によりわれわれが日常、卵管閉鎖の患者に施行しているRubin Test HSGは分娩および新生児に及ぼす影響は無い物と考へられる。

他のホルモン療法にて排卵、妊娠、分娩に至った症例については現在追求中であります。

3. ハムスター卵巣における間質腺の酵素組織化学的態について

石田 一夫(新潟大農)

卵巣間質腺の発生源と生理的意義については、幾多の研究が報告されているが、まだ不明の点が多く残されている。ラットなどの間質腺では二元的起源説が提案されている。すなわち、第1型は未成熟動物にみられるもので顆粒層細胞から生じ、第2型は成熟動物にみられるもので卵胞内膜から発生するという。最近、卵巣間質腺はSteroidの代謝機能をもっていることが組織化学的に証明された。すなわち、多くのSteroid Dehydrogenasesが組織化学的に証明され、さらに、Steroidの水酸化にはNADPHが利用され、この大部分はPentoseリン酸回路によって、また、一部はTCA回路で産生されるものが利用されると考えられている。今回は、発情期(排卵約8時間前)、妊娠初期(4日)および妊娠後期(16日)のハムスター卵巣の間質腺(第2型)について、Steroid 3 β -ol DHを含む各種Dehydrogenases、PhosphatasesおよびEsterases活性の変化を観察し、黄体の酵素活性の態度と比較したので、得られた成績の概要を報告する。

発情期の間質腺において、MDH(NAD依存)およびAcid Phaseの活性は中等度に、Steroid β -ol DH、G-6-PDH、IDH(NAD依存)、IDH(NADP依存)、MDH(NADP依存)、SDH、Etaseは弱く、LDH、 β -HDH、 α -GDH、GDHは痕跡的に認められ、Alk Phase活性は陰性であった。妊娠期の間質腺において、SDH活性には低下がみられたが、他の酵素はほとんど変らなかつた。酵素活性の態度が黄体のそれと異なる酵素は

G-6-PDH、MDH、(NAD依存)、MDH(NADP依存)、Acid Phase、Alk Phase、Etaseで、前4者は妊娠期にいちじるしい活性の増加を示し、後の2者は発情期に活性がつよかつた。以上のように、間質腺と黄体では酵素活性の面でかなりの相違が認められた。Steroid 3 β -ol DHの活性は両者の間に差はみられなかつた。Steroid DHについては、今後、さらに詳しくしらべたい。

4. 過排卵処理によつて誘起された家兎血胞の日数経過にともなう形態変化

石島 芳郎(東農大)

石田 一夫(新潟大農)

過排卵処理(PMS 40iu \times 5、HCG 20ke)によつて家兎の卵巣に生じた血胞の種類と日数経過にともなう変化を肉眼的ならびに組織学的に観察した。

過排卵処理をほどこした日数の浅い卵巣においては、肉眼的に巨大卵胞と血胞が多数みうけられた。血胞の大半は大型のもので、血液の充満しているものと少ないものとに区別された。巨大卵胞は処理後7日で消失して認められないが、血胞は30日まで存在した。処理後50日以降の卵巣においては、血胞は完全に消失し、陳旧性の黒色出血斑が若干認められたにすぎなかつた。

組織学的にみた血胞は、顆粒層の消失している囊様血胞と顆粒層が黄体化している黄体化血胞に大別された。また、顆粒層の残存している血胞が処理直後の卵巣にみられたが、これは囊様または黄体化血胞に移行するものと考えられる。黄体化血胞は処理後15日頃まで存在したが、後に、ヘモジデリンの沈着した間質腺に移行した。囊様血胞は黄体化血胞より長く存在していた。処理後60日の卵巣では血胞やヘモジデリンは完全に消失して認められなかつた。処理直後の卵巣中の血胞にはヘモジデリンの出現はないが間もなく出現し、50日頃までみられる。出現部位は、はじめ血胞内、卵胞膜の周辺部であるが、次第に血胞外の周辺組織に浸出し、間質腺の形成にともない、大部分はその中心附近に沈着していった。出血した赤血球は次第にSudan好性になり、過沃素酸Schiffで陽性化した。ヘモジデリン沈着性間質腺は正常のものにくらべると、中性脂肪とコレステロールを多く含んでいた。一般の間質腺は処理直後の卵巣に少ないが、日数の経過にともなつて漸次増量した。

質問 藤原 幸郎(東京医大)

過排卵の意義について

答 石島 芳郎(東京農大)

過排卵は実験用卵子の生産を目的に行なつていますが、

他の産子数を増加させるねらいもある。現在、日量 40 iu の PMS を 5 日間、計 200 iu 皮下注射して、PMS 最終日に 0.1 mg の estradiol を筋肉注射し、ついで 48 時間後に交配し、直後に HCG を静脈注射する方法で、平均 37 コぐらいの卵子を得ている。

5. 頸管粘液の表面張力に関する研究

室岡 一・松下道雄(日本医大産婦)

不妊症の検査に頸管粘液の性状が重視されている。現在まで羊歯様結晶形成、頸管粘液量、牽糸性、粘稠度など研究されているが、それ以外の物理的性状、とくに表面張力については、未だ確固たる研究がなされていない。今回これと臨床所見、さらには性ホルモン作用とどのような関係にあるか検討を試みた。

実験方法

内腔 2 mm のガラス管の先端に頸管粘液を塗布し、他端から空気を吹き込んで気泡を作り、その大きさと吹き込んだ空気の圧力から表面張力を測定した。これから気泡の表面積比—表面張力の相関図を描き、表面積比 100 % のときの表面張力と 20% 減少させた 80% 縮小時の表面張力との差 $d\gamma$ を用い、下降曲線での圧縮率 K を圧縮率公式 $K=1/A_0 \cdot dA/d\gamma$ によつて算出した。

結論

頸管粘液の最大表面張力ないし圧縮率についての成績では、牽糸性と最大表面張力は相関関係があり、牽糸性と圧縮率についても相関関係が認められる。頸管粘液としては基礎体温 2 相性の排卵性のもので、しかも経妊であったいわゆる条件のよいものでは、羊歯様結晶形成、牽糸性、頸管粘液量などのエストロゲン作用のほかに、圧縮率が $100 \times 10^{-4} \text{cm/dyne}$ 前後のものが多く、これについての意義は今後解明されるべき研究分野と考える。

6. 子宮内避妊法 intrauterine contraception

(IUD 法)の臨床統計上の 2, 3 の問題点

—著効例、管理率および使用継続率の問題について—

村山 茂(東京電力病院産婦)

近時広く行なわれつつある避妊法として IUD 法及び経口避妊薬があるが、この両者の特徴の 1 つとして言えることは長期に亘つて、然かも持続的に患者を妊娠出来ない状態におくということである。従つてこの事から第 1 に長期に亘る避妊を中止した後の妊孕性はどうかということが問題となり、第 2 に上述の特徴を利用して永久避妊的な意味で永く使用する場合その可否はどうかという事が問題となる。上述の二点を考慮して過去 10 年

間の IUD に関する臨床成績を検討した結果、従来の意味の有効例という考え方の他に著効例というカテゴリーを考えることの必要性を感じた。そこでこれを一時避妊的な意味の著効例と、永久避妊的な意味の著効例との 2 つに分けて考察した。すなわち IUD 除去後受胎性が障害されず、妊娠、分娩、新生児等に異常を認めない症例を一時避妊的な意味の著効例とし (33 例である。) 閉経迄或は 5 年以上連続長期使用にて異常なく避妊の目的を達しているものを永久避妊的な意味の著効例とした。(51 例)、両者併せて全症例 (回数統計) の 7.7% であつた。

第 2 の管理という事は従来より強調されて来た点であるが、具体的な内容が明かでなかつた。そこで患者の把握という面と記録の確保 (カルテの整理) という 2 つの面より考察し、著者が実際に行なつた方法を述べた。患者の把握の面では著者の場合 IUD 挿入後 3 年の間に 1 度以上来院したものを管理された者としたがその比率は 98.6% となり、非常によい成績を示した。またカルテの整理の面では IUD のために別にカルテを作製し、また患者の一覧表を作製した。(その一部を示した)

更に第 3 として使用継続率 (減少率) continuation rate の問題について論じ、各年度に挿入した IUD 患者が年度を追つて減少して行く過程を追求した。このような発表は従来余り行なわれていないが各年度毎の減少率は約 14% であり、この数値はむしろ経口避妊薬に比し少ないと思われることを述べ、単に使用継続者についての有効率云々を論ずる以前に使用継続率そのものも問題とすべきである。

質問

藤原 幸郎

一般に IUD は 1 年毎に交換した方が良いと言われていますが、先生はどの様に行なわれますか。

答

村山 茂(東京電力病院)

1) IUD の交換は従来 1 年毎に行なつておりましたが最近 2 年、3 年毎に交換を行なうようにしております。

2) 使用した IUD は金属環の這入つた円形ポリエチレン製のものです。

追加発言

矢内原 啓太郎(神奈川県)

IUD の障害は挿入後 6 カ月以内のものが多いのですから事故のないものを交換することは障害の多い期間を反復することになると考へられ、私は何かの理由で除去または交換の必要のあるまで何年でも継続して入れておく方針で 10 年以上の者もあります。また、都合のよいため患者は除去の機会を失したために「1 人子」になる者があるようにながく入れている患者にはそれを忠告することが必要だと思われま。

特別講演

精子免疫の血清学

合 田 朗(北里研究所)

不妊症の原因の1つとして免疫が取り上げられたのはそう新しい事ではなく多数の研究結果が発表されている。免疫原として取り上げられているものには精子、精液、卵子、ホルモン等が主たるものであり、これら抗原による自己免疫並に異種免疫について多くの研究がなされている。これ等の免疫の存在は多くは血中抗体の存在を種々の方法で調べているが、血中抗体が如何なる方法で換起され、如何なる経路で局所に分泌されるのかについては未だ明らかでない。

他方実験的不妊症についての成績は使用している動物の種属、系統が極めて多数で此等の成績を比較検討することは極めて困難である。

演者等は腸管感染に於ける局所抗体産生について研究を続けていたが、これより得た経験に基づいて、精子或は精液の雌動物に於ける抗体産生、特に生殖器内分泌局所抗体産生について研究を行なった結果の一端を報告する。

免疫反応は用いる動物の Strain、飼育環境、動物の状態更には免疫の方法によつて異なることを anaphylactic shock 死と指標として明らかにし動物を用いる実験免疫学では使用動物の選択が実験結果の解析に重要な役割を果すことを述べ、また免疫処置を行なう場合、その免疫法の選択が重要であること、更に血清の免疫化学的解析にあつても γ -グロブリンのみに焦点を合せることの危険性、対照動物の置き方によつて間違つた結論を導き出す危険のあること等について幾つかの例を挙げて報告する。

質問 小 林 隆(日赤産院)

精子が抗原になるために生体内に侵入する部位のうち最も考えやすいのは腹膜腔である。だとすれば、卵管を通り越して腹腔内に落ちる精子の数が問題になるが、実際問題として Mating や人工授精による腹腔内に落ちる精子数はどのぐらいなものですか。むしろ飯塚さんにお伺いします。

追加 飯 塚 理 八(慶大産婦)

Vagina から精子が吸収されるという説もあり、Phagocytose をするという説もある。腹腔内へ精子が流出することは当然考えられる。

質問 高 嶋 達 夫(国立小児病院婦)

精子の kopf は強く超音波でやつとくずれる程度で scheid から吸収されるとは余り考えられません。私の昔の実験で uterus 内に精液を注入して1時間後 Tim-Irien に相当数の精子を認めたので Bauchhöhle に相当数の精子が入りそれが吸収され血中の抗体ができることも考へられます。子宮發育不全着床不全等で卵管が通つてゐない場合妊娠しないので精子は排卵時期には腹腔内に入る時期が多い為かかる不妊婦人はますます精子免疫を作る可能性は多いと考へられますか。

質問(特) 藤 原 幸 郎(東医大)

他種間の精子または精液の免疫の実験をされた様ですが、不妊を考える場合には同種間の免疫が問題となると思いますが如何ですか。

質問(特) 鈴 木 秋 悦(慶大産婦)

1) Antigenicity として役割を果している factor は Semen にあるのか、すなわち Seminalplasma が問題を起すのか Sperm そのものであるのか。

2) Seminalplasma が子宮内から見出されることは非常に少ない。したがつて若し問題があるとすれば vaginal level でないか。

投稿規定

1. 本誌掲載の論文は、特別の場合を除き、会員のものに限る。
2. 原稿は、本会の目的に関連のある綜説、原著、論説、臨床報告、内外文献紹介、学会記事、その他で、原則として未発表のものに限る。
3. 1論文は、原則として印刷8頁（図表を含む）以内とし、特に費用を要する図表並びに写真に対しては実費を著者負担とする。
4. 綜説、原著、論説、臨床報告等には必ず400字以内の和文抄録を添付すること。なおタイプ（ダブルスペース2枚以内の欧文抄録、題目、著者名を含む）の添付が望ましい。抄録のない論文は受付けない。
5. 図表並びに写真は稿末に一括して纏め、符号を記入して、挿入すべき本文の横欄にも同じく符号を記入すること。
6. 記述は、和文、欧文のいずれでもよく、すべて和文の場合は横書き、口語体、平かなを用い、現代かなづかいによる。
7. 外国の人名、地名等は原語、数字はすべて算用数字を用い、学術用語及び諸単位は、夫々の学会所定のものに従い、度量衡はメートル法により、所定の記号を用いる。

8. 文献は次の形式により、末尾に一括記載する。

a. 雑誌の場合

著者名：誌名、巻数：頁数（年次）

誌名は規定又は慣用の略字に従うこと、特に号数を必要とする場合は巻数と頁数との間に括弧で囲む。すなわち

著者名：誌名、巻数：（号数）、頁数（年次）

例 1. *Abel, S., & T. R. Van Dellen: J. A. M. A., 140: 1210 (1949)*

2. 毛利 駿：ホと臨床 3: 1055 (1955)

b. 単行本の場合

著者名：表題、（巻数）、頁数、発行所（年次）

例 1. 鈴木梅太郎：ホルモン、180、日本評論社 東京 (1951)

2. *Mazer, C. & S. L. Israel: Menstrual Disorders and Sterility, 264, Paul B. Hoeber, New York (1951)*

9. 原稿の掲載順位は、原則として受付順によるが、原稿の採否、掲載順位、印刷方法、体裁、校正等は、編集幹事に一任されたい。
10. 特別掲載の場合は全頁著者負担とする。
11. 掲載の原稿に対しては、別冊30部を贈呈する。それ以上を必要とする場合は、原稿に必要部数を朱書すること、その実費は著者負担とする。
12. 投稿先及び諸費用の送付先は、東京都大田区大森西7丁目5の22 日本不妊学会事務所宛とする。

日本不妊学会雑誌 16巻3号

昭和46年6月25日印刷

昭和46年7月1日発行

編集兼
発行者 芦原慶子

印刷者 向光枝
東京都品川区上大崎3-12-15

印刷所 一ツ橋印刷株式会社
東京都品川区上大崎3-12-15

発行所 日本不妊学会
東京都大田区

大森西7丁目5番22号
Tel(762)4151 内線258

振替口座番号 東京 93207